



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 101 17 823 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 101 17 823.9  
㉔ Anmeldetag: 10. 4. 2001  
㉕ Offenlegungstag: 17. 10. 2002

㉖ Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**C 07 C 311/15**  
C 07 C 317/32  
C 07 C 257/18  
C 07 B 43/06  
C 07 D 211/32  
C 07 D 207/12  
C 07 D 265/10  
C 07 D 295/033  
A 61 K 31/41

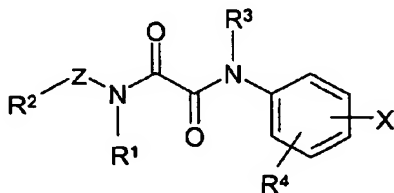
DE 101 17 823 A 1

㉗ Anmelder:  
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

㉘ Erfinder:  
Mederski, Werner, Dr., 64673 Zwingenberg, DE;  
Cezanne, Bertram, Dr., 64546 Mörfelden-Walldorf,  
DE; Dorsch, Dieter, Dr., 64372 Ober-Ramstadt, DE;  
Tsaklakidis, Christos, Dr., 69469 Weinheim, DE;  
Gleitz, Johannes, Dr., 64293 Darmstadt, DE; Barnes,  
Christopher, Dr., 65812 Bad Soden, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

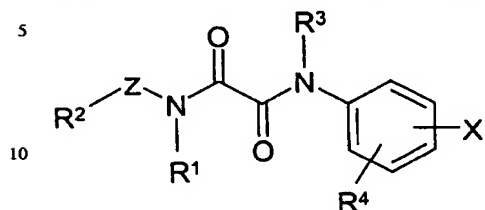
- ㉙ Oxalsäurederivate  
㉚ Neue Verbindungen der Formel I



worin  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X und Z die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben,  
sind Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa und können zur Prophylaxe und/oder Therapie von thromboembolischen Erkrankungen und zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.

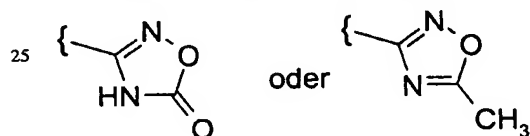
DE 101 17 823 A 1

[0001] Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

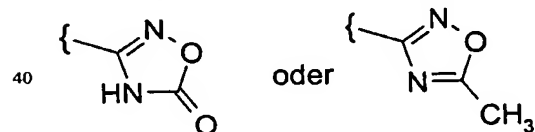


worin

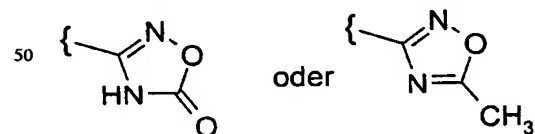
- 15  $R^1, R^3$  unabhängig voneinander H oder A, Ar, Ar-alk, Het, Het-alk oder Acyl,  
 $R^2$  Ar oder Het,  
 $R^4$  H, A, OH, OA', OAr, Ar-alk-O, OAcyl, COOH, COOA', CONH<sub>2</sub>, CONHA', CONA'<sub>2</sub>, CN, NHA', NA'<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>Ar',  
 NH-Acyl oder Hal,  
 X Ar, Ar-Alk oder U,  
 20 Ar unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch A', Hal, OH, OA', OCH<sub>2</sub>Ar', OAcyl, COOH, COOA', CONH<sub>2</sub>,  
 CONHA', CONA'<sub>2</sub>, CONHNH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHA', CH<sub>2</sub>NA'<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHAcyl, CN, NH<sub>2</sub>, NHA', NA'<sub>2</sub>,  
 NHCH<sub>2</sub>Ar', NHCOAr', C(=NH)NH<sub>2</sub>, C(=NH)NH-COOA', SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,



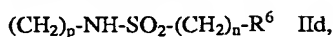
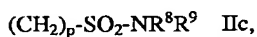
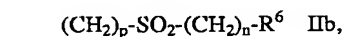
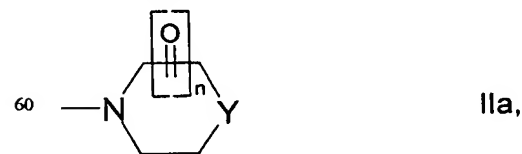
- 30 substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,  
 Ar' unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch A', Hal, OH, OA', OAcyl, COOH, COOA', CONH<sub>2</sub>, CONHA',  
 CONA'<sub>2</sub>, CONHNH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHA', CH<sub>2</sub>NA'<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHAcyl, CN, NH<sub>2</sub>, NHA', NA'<sub>2</sub>, C(=NH)NH<sub>2</sub>,  
 SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,  
 Het einen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach durch A', Hal, OH, OA', OCH<sub>2</sub>Ar', OAcyl, COOH, COOA', CONH<sub>2</sub>,  
 35 CONHA', CONA'<sub>2</sub>, CONHNH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHA', CH<sub>2</sub>NA'<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHAcyl, CN, NHA', NA'<sub>2</sub>,  
 NHCH<sub>2</sub>Ar', NHCOAr', C(=NH)NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,



- substituierten ein- oder zweikernigen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,  
 45 U einen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach durch A', Hal, OH, OA', OCH<sub>2</sub>Ar', OAcyl, COOH, COOA', CONH<sub>2</sub>,  
 CONHA', CONA'<sub>2</sub>, CONHNH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHA', CH<sub>2</sub>NA'<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHAcyl, CN, NHA', NA'<sub>2</sub>,  
 NHCH<sub>2</sub>Ar', NHCOAr', C(=NH)NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,



- 55 substituierten Rest der Formel IIa, IIb, IIc oder IId



Y O, S, NR<sup>5</sup> oder eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch OH, OA', OAr', OAcyl, COOH, COOA', CONH<sub>2</sub>, CONHA', CONA'<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, NHA', NA'<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>Ar', NHAcyl, NHCOAr', C(=NH)NH<sub>2</sub> oder Hal substituierte Alkyl-  
lenkette (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, die durch O, S oder NR<sup>5</sup> unterbrochen sein kann,  
Z O, NR<sup>5</sup> oder eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch OH, OA', OAr', OAcyl, COOH, COOA', CONH<sub>2</sub>,  
CONHA', CONA'<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, NHA', NA'<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>Ar', NHAcyl, NHCOAr', C(=NH)NH<sub>2</sub> oder Hal substituierte Alkyl-  
lenkette (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>,  
A unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch OH, OA', OAr', OAcyl, COOH, COOA', CONH<sub>2</sub>, CONHA', CONA'<sub>2</sub>,  
CN, NH<sub>2</sub>, NHA', NA'<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>Ar', NHAcyl, NHCOAr', C(=NH)NH<sub>2</sub> oder Hal substituiertes unverzweigtes oder ver-  
zweigtes Alkyl mit 1-8 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -  
CH=CH-Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,  
A' unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-8 C-Atomen,  
R<sup>5</sup> H, A, Ar, Ar-alk, Het, CO-T-R<sup>6</sup> oder SO<sub>2</sub>-T-R<sup>6</sup>, und falls Y = NR<sup>5</sup> ist, R<sup>5</sup> auch -C(=NH)-R<sup>7</sup> bedeuten kann,  
T fehlt oder eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch OH, OA', OAr', OAcyl, COOH, COOA', CONH<sub>2</sub>,  
CONHA', CONA'<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, NHA', NA'<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>Ar', NHAcyl, NHCOAr', C(=NH)NH<sub>2</sub> oder Hal substituierte Alkyl-  
lenkette mit 1-5 C-Atomen, Alkenylenkette mit 2-5 C-Atomen oder Alkinylenkette mit 2-5 C-Atomen,  
R<sup>6</sup> H, A, Ar, Ar-alk oder Het,  
R<sup>7</sup> H, A', Ar-alk oder NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,  
R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> unabhängig voneinander H, A, Ar, Ar-alk, Het, Acyl, Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup> oder zusammen mit dem Stickstoff, an den sie ge-  
bunden sind, einen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach durch A', Hal, OH, OA', OCH<sub>2</sub>Ar', OAcyl, COOH, COOA',  
CONH<sub>2</sub>, CONHA', CONA'<sub>2</sub>, CONHNH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHA', CH<sub>2</sub>NA'<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHAcyl, CN, NHA', NA'<sub>2</sub>,  
NHCH<sub>2</sub>Ar', NHCOAr', C(=NH)NH<sub>2</sub> oder SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>6</sup> substituierten einkernigen gesättigten, ungesättigten oder aromati-  
schen Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen,  
Q<sup>1</sup> einen ungesättigten oder ein- oder zweifach durch A' substituierten Cycloalkylrest,  
Q<sup>2</sup> einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch A', Hal, OH, OA', OCH<sub>2</sub>Ar', OAcyl, COOH, COOA', CONH<sub>2</sub>,  
CONHA', CONA'<sub>2</sub>, CONHNH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHA', CH<sub>2</sub>NA'<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHAcyl, CN, NHA', NA'<sub>2</sub>,  
NHCH<sub>2</sub>Ar', NHCOAr', C(=NH)NH<sub>2</sub> oder SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, substituierten einkernigen gesättigten oder ungesättigten Hetero-  
cyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen,  
Hal F, Cl, Br oder I,  
alk Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,  
m 0, 1, 2, 3 oder 4,  
n 1, 2 oder 3,  
p 1, 2, 3, 4 oder 5,  
bedeuten,  
sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.  
[0002] Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbe-  
sondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.  
[0003] Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle  
pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und können  
daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt,  
Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens  
eingesetzt werden.  
[0004] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können weiterhin Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren Fak-  
tor VIIa, Faktor IXa und Thrombin der Blutgerinnungskaskade sein.  
[0005] Aromatische Amidinderivate mit antithrombotischer Wirkung sind z. B. aus der EP 0 540 051 B1,  
WO 98/28269, WO 00/71508, WO 00/71511, WO 00/71493, WO 00/71507, WO 00/71509, WO 00/71512,  
WO 00/71515 oder WO 00/71516 bekannt. Cyclische Guanidine zur Behandlung thromboembolischer Erkrankungen  
sind z. B. in der WO 97/08165 beschrieben. Aromatische Heterocyclus mit Faktor Xa inhibitorischer Aktivität sind z. B.  
aus der WO 96/10022 bekannt. Substituierte N-[(Aminoiminomethyl)-phenylalkyl]-azaheterocyclamide als Faktor Xa  
Inhibitoren sind in WO 96/40679 beschrieben.  
[0006] Der antithrombotische und antikoagulierende Effekt der erfindungsgemäßen Verbindungen wird auf die inhi-  
bierende Wirkung gegenüber der aktivierten Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa, oder auf die  
Hemmung anderer aktivierter Serinproteasen wie Faktor VIIa, Faktor IXa oder Thrombin zurückgeführt.  
[0007] Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa ka-  
talyisiert die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die nach  
Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von  
thromboembolischen Erkrankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die Thrombusbildung in-  
volvierte Fibrinbildung inhibieren. Die Messung der Inhibierung von Thrombin kann z. B. nach der Methode von G. F.  
Cousins et al. in Circulation 1996, 94, 1705-1712 erfolgen.  
[0008] Eine Inhibierung des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin gebildet wird.  
[0009] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze greifen durch Inhibierung des Faktors Xa  
in den Blutgerinnungsprozeß ein und hemmen so die Entstehung von Thromben.  
[0010] Die Inhibierung des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagu-  
lierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein ge-  
eignetes Verfahren wird z. B. von J. Hauptmann et al. in Thrombosis and Haemostasis 1990, 63, 220-223 beschrieben.  
[0011] Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z. B. nach der Methode von T. Hara et al. in Thromb. Hae-  
mostas. 1994, 71, 314-319 erfolgen.  
[0012] Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskas-

kade und trägt zur Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende Thrombinbildung.

[0013] Die Inhibierung des Faktors VIIa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibierung von Faktor VIIa wird z. B. von H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* 1996, 84, 73-81 beschrieben.

[0014] Der Gerinnungsfaktor IXa wird in der intrinsischen Gerinnungskaskade generiert und ist ebenfalls an der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa beteiligt. Eine Inhibierung von Faktor IXa kann daher auf andere Weise verhindern, daß Faktor Xa gebildet wird.

[0015] Die Inhibierung von Faktor IXa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z. B. von J. Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* 1998, 273, 12089-12094 beschrieben.

[0016] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin zur Behandlung von Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

[0017] Ein Zusammenhang zwischen dem Tissuefaktor TF/Faktor VIIa und der Entwicklung verschiedener Krebsarten wurde von T. Taniguchi und N. R. Lemoine in *Biomed. Health Res.* (2000), 41 (*Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer*), 57-59, aufgezeigt.

[0018] Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Behandlung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, venöse Thrombose, pulmonale Embolie, arterielle Thrombose, myocardiale Ischämie, instabile Angina und auf Thrombose basierender Schlaganfall.

[0019] Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch zur Behandlung oder Prophylaxe von atherosklerotischen Erkrankungen wie koronarer arterieller Erkrankung, cerebraler arterieller Erkrankung oder peripherer arterieller Erkrankung eingesetzt.

[0020] Die Verbindungen werden auch in Kombination mit anderen Thrombolytika bei myocardialen Infarkt eingesetzt, ferner zur Prophylaxe zur Reocclusion nach Thrombolyse, percutaner transluminaler Angioplastie (PTCA) und koronaren Bypass-Operationen.

[0021] Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden ferner verwendet zur Prävention von Rethrombose in der Mikrochirurgie, ferner als Antikoagulantien im Zusammenhang mit künstlichen Organen oder in der Hämodialyse.

[0022] Die Verbindungen finden ferner Verwendung bei der Reinigung von Kathetern und medizinischen Hilfsmitteln bei Patienten in vivo, oder als Antikoagulantien zur Konservierung von Blut, Plasma und anderen Blutprodukten in vitro. Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung bei solchen Erkrankungen, bei denen die Blutkoagulation entscheidend zum Erkrankungsverlauf beiträgt oder eine Quelle der sekundären Pathologie darstellt, wie z. B. bei Krebs einschließlich Metastasis, entzündlichen Erkrankungen einschließlich Arthritis, sowie Diabetes.

[0023] Bei der Behandlung der beschriebenen Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Kombination mit anderen thrombolytisch wirksamen Verbindungen eingesetzt, wie z. B. mit dem "tissue plasminogen activator" t-PA, modifiziertem t-PA, Streptokinase oder Urokinase. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden mit den anderen genannten Substanzen entweder gleichzeitig oder vorher oder nachher gegeben.

[0024] Besonders bevorzugt ist die gleichzeitige Gabe mit Aspirin, um ein Neuauftreten der Thrombenbildung zu verhindern.

[0025] Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch verwendet in Kombination mit Blutplättchen-Glycoprotein-Rezeptor (IIb/IIIa)-Antagonisten, die die Blutplättchenaggregation inhibieren.

[0026] Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt, indem man

i) eine Amidinogruppe aus ihrem Hydroxy-, Oxadiazol- oder Oxazolidinonderivat durch Hydrogenolyse oder Solvolyse freisetzt,

ii) eine konventionelle Aminoschutzgruppe durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel durch Wasserstoff ersetzt oder

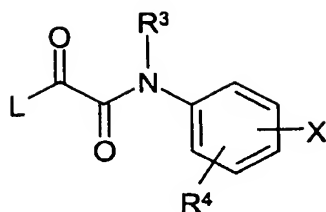
eine durch eine konventionelle Schutzgruppe geschützte Aminogruppe in Freiheit setzt,

oder

b) eine Cyangruppe in eine N-Hydroxyamidinogruppe umwandelt,

oder

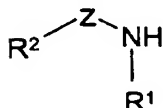
c) eine Verbindung der Formel II



II

worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und  
 und R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit der Maßgabe, daß falls eine freie Amino-  
 und/oder Hydroxygruppe vorliegt, diese geschützt ist, mit einer Verbindung der Formel III



III

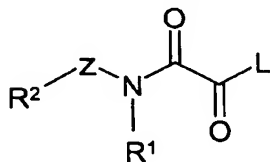
worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

umsetzt,

und anschließend gegebenenfalls eine Schutzgruppe abspaltet  
 oder

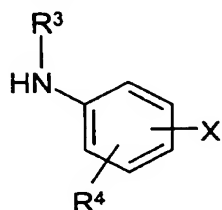
d) eine Verbindung der Formel IV



IV

worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und  
 und R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit der Maßgabe, daß falls eine freie Amino-  
 und/oder Hydroxygruppe vorliegt, diese geschützt ist, mit einer Verbindung der Formel V



V

worin

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

und anschließend gegebenenfalls eine Schutzgruppe abspaltet  
 und/oder

e) eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

[0027] Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate, z. B. Alkoholate, dieser Verbindungen.

[0028] Gegenstand der Erfindung sind auch die Prodrugverbindungen, d. h. solche Derivate der Verbindungen der Formel I, die leicht in die eigentlichen Wirkstoffe umgewandelt werden, wie z. B. Ester oder acylierte Aminoverbindungen.

[0029] Gegenstand der Erfindung sind insbesondere auch die durch -COA, -COOA, -OH oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituierten -C(=NH)-NH<sub>2</sub>- Verbindungen der Formel I.

[0030] Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z. B. A, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

[0031] Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X und Z die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

# DE 101 17 823 A 1

[0032] Alkyl ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atome. Alkyl bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z. B. Trifluormethyl.

[0033] Alkyl bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluor- oder 1,1,1-Trichlorethyl, ferner auch z. B. 1-Propenyl.

A bedeutet besonders bevorzugt Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Trifluormethyl, 1,1,1-Trifluor- oder 1,1,1-Trichlorethyl, ferner auch z. B. 1-Propenyl.

A' bedeutet besonders bevorzugt Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, oder Isobutyl.

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclopentenyl oder Cyclohexenyl.

Alkylen bedeutet vorzugsweise Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen oder Hexylen, ferner verzweigtes Alkylen.

"alk" bedeutet besonders bevorzugt Methylen oder Ethylen.

Alkenylen bedeutet vorzugsweise Ethenylen, Propenylen, Butenylen, Butadienylen, Isobutenylen, Pentylen oder Pentadienylen.

Alkinylen bedeutet vorzugsweise Acetylen, Propinylen, Butinylen, Butadiinylen, Pentinylen oder Pentadiinylen.

Acyl bedeutet vorzugsweise Formyl, Acetyl, Propionyl, ferner auch Butyryl, Pentanoyl, Hexanoyl oder z. B. auch Benzoyl oder SO<sub>2</sub>A, wobei A insbesondere Methyl bedeutet.

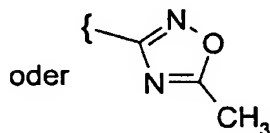
Ph bedeutet Phenyl, Me Methyl, Et Ethyl, BOC ist tert.-Butoxycarbonyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

Mehrfach bedeutet zwei-, drei-, vier- oder fünffach, vorzugsweise zwei- oder dreifach, insbesondere bevorzugt zweifach.

R<sup>1</sup> bedeutet vorzugsweise H, A oder Ar-alk, insbesondere z. B. H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, wobei 1-5 H-Atome durch F ersetzt sein können oder Benzyl.

R<sup>2</sup> bedeutet vorzugsweise Ar, insbesondere ein- oder zweifach durch Hal, OH, OA', COOH, COOA', CONH<sub>2</sub>, CONHNH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHA', CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(=NH)NH<sub>2</sub>, C(=NH)NH-COOA', SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,



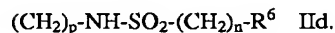
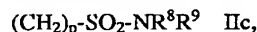
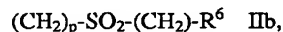
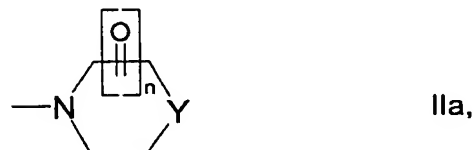
substituiertes Phenyl.

Z bedeutet vorzugsweise z. B. eine unsubstituierte Alkylenkette (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, mit m = 0 oder 1.

R<sup>3</sup> bedeutet vorzugsweise H oder A, besonders bevorzugt H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, wobei 1-5 H-Atome durch F oder Chlor ersetzt sein können.

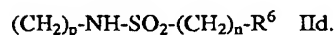
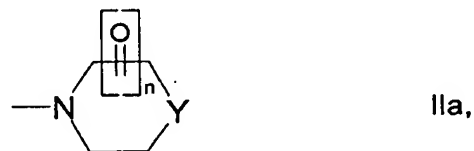
R<sup>4</sup> bedeutet vorzugsweise H, F oder Cl.

X bedeutet vorzugsweise z. B. ein- oder zweifach durch CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(=NH)NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R oder SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> substituiertes Phenyl, oder einen unsubstituierten Rest der Formel IIa, IIb, IIc oder IId

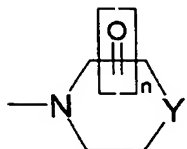


X bedeutet besonders bevorzugt z. B. ein- oder zweifach durch CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(=NH)NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>6</sup> oder SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> substituiertes Phenyl,

oder einen unsubstituierten Rest der Formel IIa oder IId



X bedeutet ganz besonders bevorzugt z. B. ein- oder zweifach durch  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{A}''$  oder  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  substituiertes Phenyl, oder einen unsubstituierten Rest der Formel IIa oder IIb



IIa,

$(\text{CH}_2)_p\text{-NH-SO}_2\text{-CH}_3$  IIb,

wobei

A'' Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

n 1 oder 2,

p 1 oder 2,

Y O,  $\text{NR}^5$  oder eine unsubstituierte Alkylkette  $(\text{CH}_2)_m$ ,

m' 0, 1 oder 2 bedeuten.

$\text{R}^5$  bedeutet vorzugsweise H.

T ist vorzugsweise nicht vorhanden (fehlt).

$\text{R}^6$  bedeutet vorzugsweise H oder A, insbesondere H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen.  $\text{R}^6$  bedeutet ganz besonders bevorzugt H.

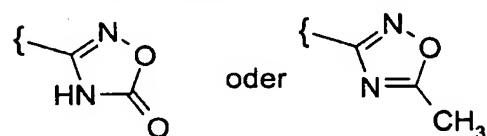
$\text{R}^7$  bedeutet vorzugsweise  $\text{NH}_2$ .

$\text{R}^8$  bedeutet vorzugsweise H.

$\text{R}^9$  bedeutet vorzugsweise H, A, Benzyl, Het,  $\text{Q}^1$  oder  $\text{Q}^2$ .

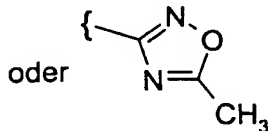
$\text{R}^8$  und  $\text{R}^9$  zusammen mit dem Stickstoff an den sie gebunden sind, bedeuten vorzugsweise z. B. Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Tetrahydropyrimidinyl, Dihydropyridinyl oder Dihydroimidazolyl, ganz besonders bevorzugt Piperidinyl oder Tetrahydropyrimidinyl.

Ar bedeutet vorzugsweise z. B. Phenyl, weiter bevorzugt monosubstituiertes o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Benzoyloxyphenyl, o-, m- oder p-Acetoxyphe-



substituiertes Phenyl.

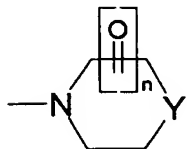
Ar bedeutet besonders bevorzugt einfach durch Hal, OH,  $\text{OA}'$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{COOA}'$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CONHNH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{NHA}'$ ,  $\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(=\text{NH})\text{NH-COOA}'$ ,  $\text{SO}_2\text{A}'$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ ,



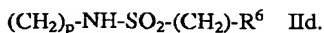
substituiertes Phenyl.

Ar' bedeutet vorzugsweise Phenyl.

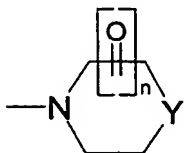
U bedeutet vorzugsweise einen unsubstituierten Rest der Formel IIa oder IIb



IIa,



U bedeutet ganz besonders bevorzugt einen unsubstituierten Rest der Formel IIa oder IId



IIa,



wobei

n 1 oder 2,

p 1 oder 2,

Y O, NR<sup>5</sup> oder eine unsubstituierte Alkylenkette (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>,

R<sup>5</sup> H,

m 0, 1 oder 2 bedeuten.

[0034] Der in Het unsubstituierte oder substituierte ein- oder zweikernige aromatische Heterocyclen mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen bedeutet z. B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isloxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Ischinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

Het ist vorzugsweise unsubstituiert.

[0035] Der in Q<sup>2</sup> unsubstituierte oder substituierte einkernige gesättigte oder ungesättigte Heterocyclen bedeutet vorzugsweise z. B. 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

[0036] Q<sup>2</sup> bedeutet besonders bevorzugt Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Tetrahydropyrimidinyl, Dihydropyridinyl oder Dihydroimidazolyl, ganz besonders bevorzugt Piperidinyl oder Tetrahydropyrimidinyl.

[0037] Der Rest der Formel IIa bedeutet besonders bevorzugt einen ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff substituierten einkernigen gesättigten Heterocyclen mit 1 bis 2 N- oder O-Atomen, wie z. B. Morpholin-4-yl, 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1H-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1H-pyridin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2H-pyridazin-2-yl oder 2-Caprolactam-1-yl, ganz besonders bevorzugt ist 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl oder 2-Caprolactam-1-yl.

[0038] Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

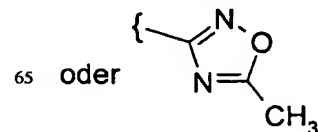
[0039] Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ix ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia R<sup>1</sup> H, A oder Ar-alk bedeutet;

in Ib R<sup>2</sup> Ar bedeutet;

in Ic R<sup>1</sup> H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, wobei 1-5 H-Atome durch F ersetzt sein können oder Benzyl bedeutet;

in Id R<sup>2</sup> ein- oder zweifach durch Hal, OH, OA', COOH, COOA', CONH<sub>2</sub>, CONHNH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHA', CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(=NH)NH<sub>2</sub>, C(=NH)NH-COOA', SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,





substituiertes Phenyl

bedeutet;

in Ic Z eine unsubstituierte Alkylenkette  $(CH_2)_m$  und

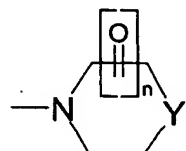
m 0 oder 1

bedeuten;

in If  $R^3$  H oder A bedeutet;

in Ig  $R^4$  H, F oder Cl bedeutet;

in Ih X ein- oder zweifach durch  $CH_2CH_2NH_2$ ,  $C(=NH)NH_2$ ,  $SO_2CH_2R^6$  oder  $SO_2NR^8R^9$  substituiertes Phenyl, oder einen unsubstituierten Rest der Formel IIa, IIb, IIc oder IId



IIa,

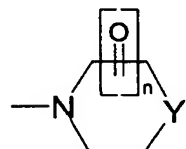
$(CH_2)_p-SO_2-(CH_2)_n-R^6$  IIb,

$(CH_2)_p-SO_2-NR$  IIc,

$(CH_2)_p-NH-SO_2-(CH_2)_n-R^6$  IId

bedeutet;

in II X ein- oder zweifach durch  $CH_2CH_2NH_2$ ,  $C(=NH)NH_2$ ,  $SO_2CH_2R^6$  oder  $SO_2NR^8R^9$  substituiertes Phenyl, oder einen unsubstituierten Rest der Formel IIa oder IId



IIa,

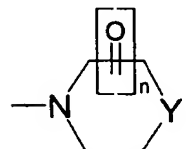
$(CH_2)_p-NH-SO_2-(CH_2)_n-R^6$  IId

bedeutet;

in Ij X ein- oder zweifach durch  $CH_2CH_2NH_2$ ,  $C(=NH)NH_2$ ,  $SO_2A''$

oder  $SO_2NH_2$  substituiertes Phenyl,

oder einen unsubstituierten Rest der Formel IIa oder IId



IIa,

$(CH_2)_p-NH-SO_2-CH_3$  IId,

A'' Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

n 1 oder 2,

p 1 oder 2,

Y O,  $NR^5$  oder eine unsubstituierte Alkylenkette  $(CH_2)_{m'}$ ,

m' 0, 1 oder 2

bedeuten;

in Ik  $R^5$  H bedeutet;

in II T fehlt bedeutet;

in Im  $R^6$  H oder A bedeutet;

in In  $R^7$   $NH_2$  bedeutet;

in Io  $R^8$  H bedeutet;

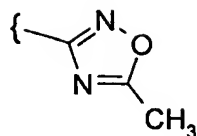
in Ip  $R^9$  H, A, Benzyl, Het,  $Q^1$  oder  $Q^2$  bedeutet;

in Iq  $R^8$  und  $R^9$  zusammen mit dem Stickstoff an den sie gebunden sind Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Tetrahydropyrimidinyl, Dihydropyridinyl oder Dihydroimidazolyl

bedeuten;

in Ir Ar einfach durch Hal, OH,  $OA'$ ,  $COOH$ ,  $COOA'$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHNH_2$ ,  $CH_2NH_2$ ,  $CH_2CH_2NH_2$ ,  $CH_2NHA'$ ,  $CH(NH_2)CH_2NH_2$ ,  $C(=NH)NH_2$ ,  $C(=NH)NH-COOA'$ ,  $SO_2A'$ ,  $SO_2NR^8R^9$ ,

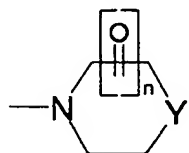
oder



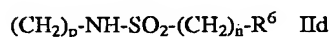
substituiertes Phenyl bedeutet;

in Is Ar' Phenyl bedeutet;

in It U einen unsubstituierten Rest der Formel IIa oder IId

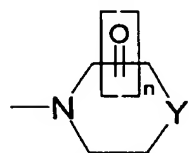


IIa,

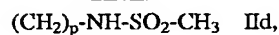


bedeutet;

in Iu U einen unsubstituierten Rest der Formel IIa oder IId



IIa,



n 1 oder 2,

p 1 oder 2,

Y O, NR<sup>5</sup> oder eine unsubstituierte Alkylenkette (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>,R<sup>5</sup> H,

m 0, 1 oder 2

bedeuten;

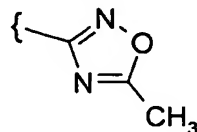
in Iv Q<sup>2</sup> Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Tetrahydropyrimidinyl, Dihydropyridinyl oder Dihydroimidazolyl bedeutet;

in Iw der Rest der Formel IIa bedeutet:

Morpholin-4-yl, 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1H-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1H-pyridin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2H-pyridazin-2-yl oder 2-Caprolactam-1-yl;

in Ix R<sup>1</sup> H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, wobei 1-5 H-Atome durch F ersetzt sein können oder Benzyl,R<sup>2</sup> ein- oder zweifach durch Hal, OH, OA', COOH, COOA', CONH<sub>2</sub>, CONHNH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHA', CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(=NH)NH<sub>2</sub>, C(=NH)NH-COOA', SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,

oder



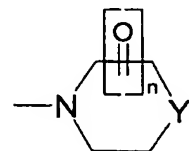
substituiertes Phenyl,

Z eine unsubstituierte Alkylenkette (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>,

m 0 oder 1,

R<sup>3</sup> H oder A,R<sup>4</sup> H, F oder Cl,X ein- oder zweifach durch CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(=NH)NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>A''oder SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> substituiertes Phenyl,

oder einen unsubstituierten Rest der Formel IIa oder IId



IIa,

$(\text{CH}_2)_p\text{-NH-SO}_2\text{-CH}_3$  IId,

A" Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

n 1 oder 2,

p 1 oder 2,

Y O,  $\text{NR}^5$  oder eine unsubstituierte Alkylkette  $(\text{CH}_2)_m$ ,

m' 0, 1 oder 2

bedeuten;

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

[0040] Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z. B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

[0041] Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

[0042] Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

[0043] Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z. B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR" tragen, worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet. Bevorzugte Ausgangsstoffe sind auch die Oxadiazolderivate, die in die entsprechenden Amidinoverbindungen überführt werden können.

[0044] Die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat kann z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. Raney-Nickel) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich die nachfolgend angegebenen, insbesondere Alkohole wie Methanol oder Ethanol, organische Säuren wie Essigsäure oder Propionsäure oder Mischungen daraus. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drücken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20–30° (Raumtemperatur) und 1–10 bar durchgeführt.

[0045] Die Einführung der Oxadiazolgruppe gelingt z. B. durch Umsetzung der Cyanverbindungen mit Hydroxylamin und Reaktion mit Phosgen, Dialkylcarbonat, Chlorameisensäureester, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Acetanhydrid.

[0046] Es können auch mehrere – gleiche oder verschiedene – geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

[0047] Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1–20, insbesondere 1–8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC (tert.-Butyloxycarbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

[0048] Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1–20, insbesondere 1–10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u. a. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind.

[0049] Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt – je nach der benutzten Schutzgruppe – z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70%iger Perchlorsäure im Ver-

hältnis 9 : 1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

[0050] Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15–30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50%igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15–30°.

[0051] Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20–30° und 1–10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10%igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20–30°.

[0052] Als inerte Lösungsmittel eignen sich z. B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Trifluormethylbenzol, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

[0053] Die Umwandlung einer Cyangruppe in eine Amidinogruppe erfolgt durch Umsetzung mit z. B. Hydroxylamin und anschließender Reduktion des N-Hydroxyamidins mit Wasserstoff in Anwesenheit eines Katalysators wie z. B. Pd/C.

[0054] Zur Herstellung eines Amidins der Formel I kann man an ein Nitril auch Ammoniak anlagern. Die Anlagerung erfolgt bevorzugt mehrstufig, indem man in an sich bekannter Weise a) das Nitril mit H<sub>2</sub>S in ein Thioamid umwandelt, das mit einem Alkylierungsmittel, z. B. CH<sub>3</sub>I, in den entsprechenden S-Alkyl-imidothioester übergeführt wird, welcher seinerseits mit NH<sub>3</sub> zum Amidin reagiert, b) das Nitril mit einem Alkohol, z. B. Ethanol in Gegenwart von HCl in den entsprechenden Imidoester umwandelt und diesen mit Ammoniak behandelt (Pinner-Synthese), oder c) das Nitril mit Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid umsetzt und das Produkt anschließend hydrolysiert.

[0055] Ester können z. B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

[0056] Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, oder mit CH<sub>3</sub>-C(=NH)-OEt umsetzen, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und/oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen –60 und +30°.

[0057] Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

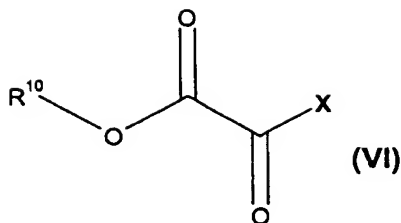
[0058] Verbindungen der Formel I, in denen freie NH- und oder OH-Gruppen in geschützter Form vorliegen, können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III, bzw. Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V umsetzt. Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°.

[0059] Als inerte Lösungsmittel eignen sich z. B. Wasser; Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

[0060] Die Ausgangsverbindungen der Formeln II, III, IV und V sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

[0061] In den Verbindungen der Formel II bzw. V bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z. B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1–6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6–10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

[0062] Verbindungen der allgemeinen Formel II werden nach an sich bekannten Verfahren dadurch hergestellt, dass man einen Oxalsäure-monoalkylester der allgemeinen Formel VI,



in der X die oben angegebenen Bedeutungen besitzt und R<sup>10</sup> einen niederen Alkyl-Rest, insbesondere den Methyl- oder Ethylrest bedeutet, mit einem Amin der allgemeinen Formel V umgesetzt, und anschließend die Estergruppe nach an sich bekannten Verfahren hydrolysiert.

[0063] Verbindungen der allgemeinen Formel IV werden nach an sich bekannten Verfahren dadurch hergestellt, dass man einen Oxalsäure-monoalkylester der allgemeinen Formel VI mit einem Amin der allgemeinen Formel III umgesetzt, und anschließend die Estergruppe nach an sich bekannten Verfahren hydrolysiert.

[0064] Verbindungen der allgemeinen Formel II oder IV, in denen L Chlor bedeutet, werden aus Verbindungen der allgemeinen Formel II oder IV, in denen L die OH-Gruppe bedeutet, nach an sich bekannten Verfahren durch Umsetzung mit Thionylchlorid oder Oxalylchlorid erhalten.

[0065] Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z. B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z. B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Glucosäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalinmono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z. B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

[0066] Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z. B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

[0067] Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z. B. Ethanolamin können verwendet werden.

[0068] Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

[0069] Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

[0070] Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z. B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z. B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomertrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z. B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wässrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z. B. Hexan/Isopropanol/Acetonitril z. B. im Verhältnis 82 : 15 : 3.

[0071] Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

[0072] Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

[0073] Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder oder auch als Nasenspray. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks-

und/oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.

[0074] Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und Puffer enthält.

[0075] Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- und Citrat-Puffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure und deren nichttoxische Salze), hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregulierung. Flüssige Trägerstoffe für Injektionslösungen müssen steril sein und werden vorzugsweise in Ampullen abgefüllt. Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole).

[0076] Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens verwendet werden.

[0077] Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

[0078] Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9 : 1.

[0079] Massenspektrometrie (MS):

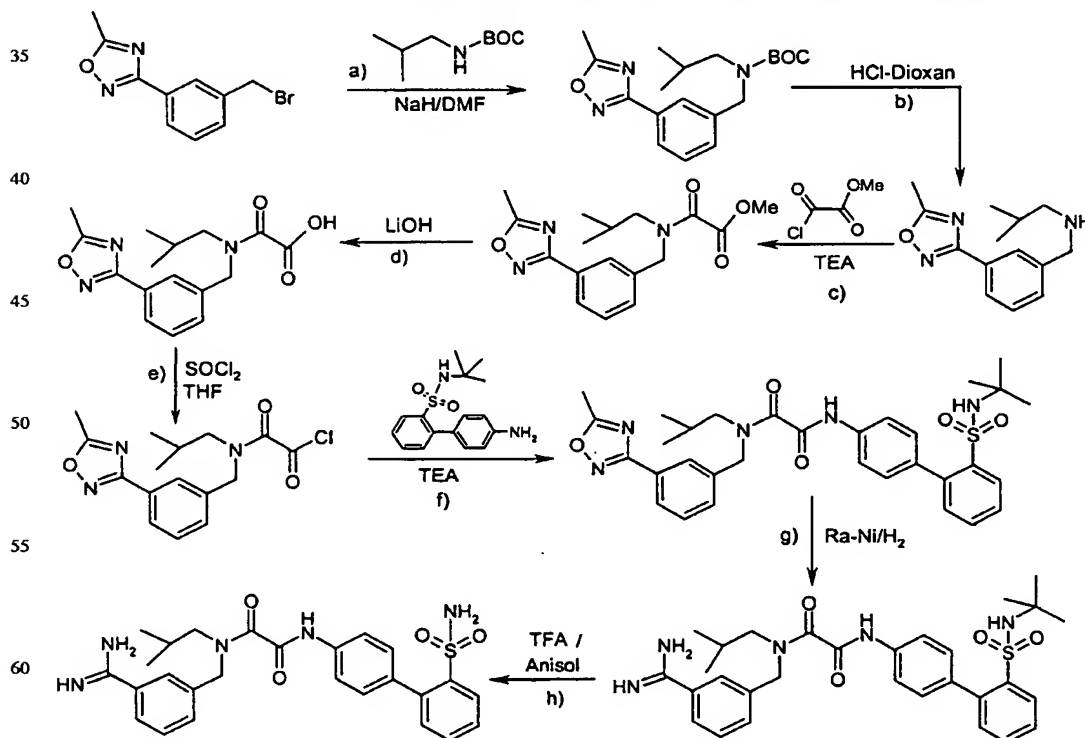
EI (Elektronenstoß-Ionisation)  $M^+$

FAB (Fast Atom Bombardment)  $(M + H)^+$

ESI (Electrospray Ionization)  $(M + H)^+$  (wenn nichts anderes angegeben)

#### Beispiel 1

##### N-(3-Amidino-benzyl)-N-isobutyl-N'-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-oxalamid



1a) Zu einer Suspension von 1,27 g (31,74 mMol) Natriumhydrid in 40 ml trockenem Dimethylformamid (DMF) tropft man unter Stickstoffatmosphäre eine Lösung von 5 g (28,8 mMol) Isobutyl-carbaminsäure-tert-butylester in 10 ml DMF zu und lässt dann die Reaktionsmischung 8 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschließend fügt

man eine Lösung von 7.3 g (28.8 mMol) 3-(3-Brommethyl-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]oxadiazol in 20 ml DMF hinzu und lässt weitere 10 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Danach wird das DMF im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 30 ml Wasser aufgenommen und die wässrige Lösung zweimal mit je 20 ml Essigsäureethylester extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten Extrakte über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Methanol/Methylenchlorid: 0.1/9.9) gereinigt. Man erhält so 2.3 g Isobutyl-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-carbaminsäure-tert-butylester; ESI 346.

1b) Die Lösung von 2,2 g 6.0 mMol Isobutyl-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-carbaminsäure-tert-butylester in 30 ml Dioxan wird unter Rühren mit 20 ml 4 N HCl in Dioxan versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 7 Stunden wird das Dioxan in Vakuum abgezogen und man erhält 2.0 g Isobutyl-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-amin als HCl-Salz; ESI 246.

1c) Zu der Lösung von 2.0 g (8.0 mMol) Isobutyl-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-amin-HCl-Salz und 1 ml Triethylamin in 40 ml absolutem Tetrahydrofuran (THF) tropft man bei Raumtemperatur die Lösung von 0,6 ml (7.0 mMol) Oxalsäure-monomethylesterchlorid in 5 ml THF zu. Anschließend lässt man die Reaktionsmischung noch zwei Stunden bei Raumtemperatur rühren, engt dann zu Trockne ein und nimmt den Rückstand in 20 ml Essigsäureethylester auf. Diese Lösung wird nun dreimal mit je 20 ml Wasser gewaschen und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhält man 2,3 g N-Isobutyl-N-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-oxamidsäure-methylester als hellgelbes Öl; ESI 332.

1d) Die Lösung von 4.5 g (14 mMol) N-Isobutyl-N-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-oxamidsäure-methylester in 120 ml Tetrahydrofuran (THF) und 40 ml Wasser wird mit 0.42 g (18 mMol) Lithiumhydroxid versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das THF im Vakuum abgezogen, die wässrige Lösung mit 2 N Salzsäure angesäuert und dreimal mit je 20 ml Essigsäureethylester extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels erhält man 3.75 g N-Isobutyl-N-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-oxamidsäure als gelbes Öl; FAB  $[M + Li]^+$  330.

1e), 1f) Die Lösung von 10.0 g (31.5 mMol) N-Isobutyl-N-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-oxamidsäure in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran wird nach Zugabe von einem Tropfen Dimethylformamid mit 2.26 ml Thionylchlorid versetzt und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend fügt man 4.1 ml Triethylamin und 9.98 g (31.47 mMol) 4'-Amino-biphenyl-2-sulfonsäure-tert-butylamid hinzu und lässt die Reaktionsmischung 14 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand in 400 ml Methylenchlorid aufgenommen und die Lösung dreimal mit je 100 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (Petrolether/Essigsäureethylester: 1/1) chromatographiert. Man erhielt so 5.2 g N-(2'-tert-Butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-N'-isobutyl-N'-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-oxalamid; ESI 604.

1g) Die Lösung von 5.1 g (8.45 mMol) N-(2'-tert-Butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-N'-isobutyl-N'-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-oxalamid in 200 ml Methanol, 2.5 ml Essigsäure und 2.5 ml Wasser wird mit 7 g Raney-Nickel versetzt und 15 Stunden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Die Reaktionsmischung wird dann filtriert und das Filtrat zu Trockne eingedampft. Der so erhaltene ölige Rückstand wird durch Zugabe von Diethylether zu Kristallisation gebracht. Man erhält so 5 g N-(2'-tert-Butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-N'-(3-amidino-benzyl)-N'-isobutyl-oxalamid-Acetat als amorphen grauen Feststoff; FAB 564.

Affinität zu Rezeptoren:

$IC_{50} (Xa) = 0,3 \mu M$ .

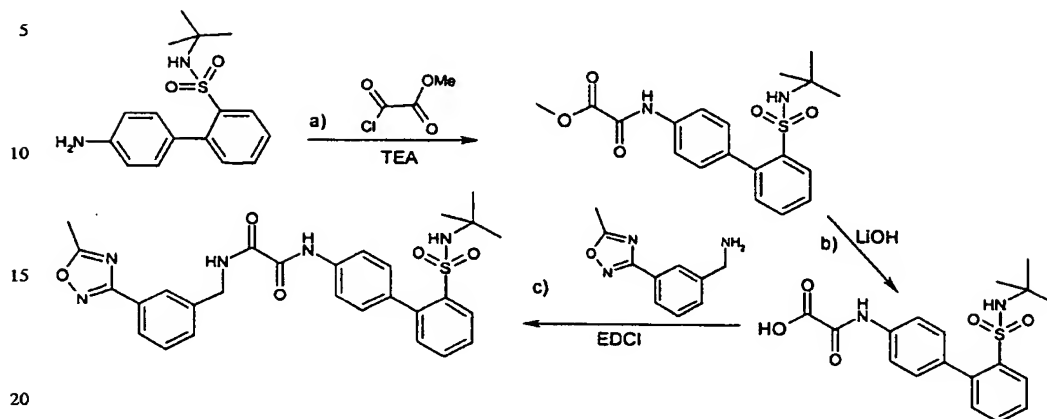
1h) Die Lösung 5 g (8.87 mMol) N-(2'-tert-Butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-N'-(3-amidino-benzyl)-N'-isobutyl-oxalamid in 80 ml Trifluoressigsäure wird mit 0,5 ml Anisol versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung zu Trockne eingedampft und der Rückstand durch Zugabe von Diethylether zu Kristallisation gebracht. Man erhielt so 4.3 g N-(3-Amidino-benzyl)-N-isobutyl-N'-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-oxalamid-Trifluoracetat; FAB 508.

Affinität zu Rezeptoren:

$IC_{50} (Xa) = 10 \text{ nM}$ .

## Beispiel 2

## N-(3-Amidino-benzyl)-N'-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-oxamid



2a) Zu der Lösung von 3,0 g (10 mMol) 4'-Amino-biphenyl-2-sulfonsäure-tert-butylamid und 1.35 ml Triethylamin (TEA) in 75 ml absolutem Tetrahydrofuran (THF) tropft man bei Raumtemperatur eine Lösung von 1.2 g (10 mMol) Oxalsäure-monomethylesterchlorid in 5 ml THF zu. Anschließend lässt man die Reaktionsmischung noch vier Stunden bei Raumtemperatur rühren, engt dann zur Trockne ein und nimmt den Rückstand in 20 ml Essigsäureethylester auf. Diese Lösung wird nun dreimal mit je 20 ml Wasser gewaschen und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Diethylether umkristallisiert. Man erhält so 3.9 g N-(2'-tert-Butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-oxamidsäure-methylester als weisses Pulver; F. 132,2°.

2b) Man versetzt die Lösung von 1.95 g (5 mMol) N-(2'-tert-Butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-oxamidsäure-methylester in 40 ml Methanol mit einer Lösung von 120 mg Lithiumhydroxid (LiOH) in 5 ml Wasser und lässt die Reaktionsmischung 16 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand in 20 ml Wasser aufgenommen. Nach dem Ansäuern der wässrigen Lösung mit 2 N Salzsäure wird der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Man erhält so 1.8 g N-(2'-tert-Butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-oxamidsäure als hellgraues Pulver; F. 159,3°.

2c) Die Lösung von 0.3 g (1.33 mMol) 3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzylamin-Hydrochlorid, 0.15 ml N-Methylmorpholin, 0.18 g 1-Hydroxybenzotriazol und 0.5 g (1.33 mMol) N-(2'-tert-Butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-oxamidsäure in 15 ml DMF wird mit 0.26 g N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-hydrochlorid versetzt und die Reaktionsmischung 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Mischung im Vakuum eingengt, der Rückstand mit 20 ml 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt, der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Ethanol erhält man 0.41 g N-(2'-tert-Butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-N'-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-oxamid als leicht gelbliche Kristalle; FAB 548.

2d) Analog zu 1g)–1h) erhält man aus 2c) N-(3-Amidino-benzyl)-N'-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-oxamid als Tri-fluoracetat-Salz; FAB 452.

## Beispiel 3

## N-(3-Amidino-benzyl)-N-isobutyl-N'-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-oxalamid

[0080] Aus der Säure 1d) und 2'-Methansulfonyl-biphenyl-4-ylamin erhält man analog zu 1e)–1h) die Titelverbindung als Acetat. MALDI-MS: 507.

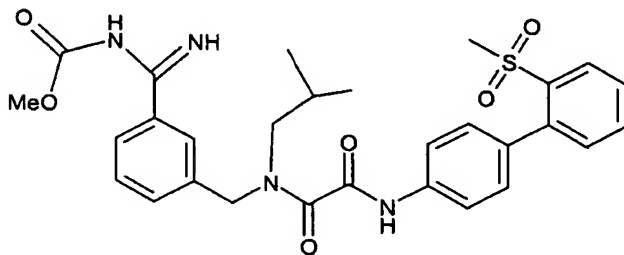
Affinität zu Rezeptoren:

IC<sub>50</sub> (Xa) = 9,6 nM.



## Beispiel 4

[Imino-(3-{[isobutyl-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylamino)oxalyl]-amino}-methyl)-phenyl)-methyl]-carbaminsäure-methylester



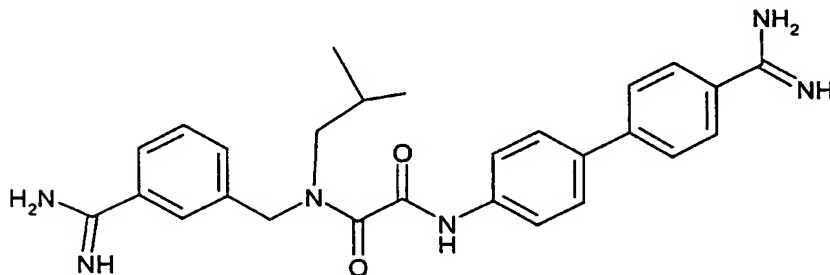
[0081] Die Mischung von 115 mg (0.2 mMol) N-(3-Amidino-benzyl)-N-isobutyl-N'-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-oxamid (Bsp. 1) in 3 ml Methylenchlorid, 3 ml Wasser und 0.2 ml 1 N Natronlauge wird mit 20 mg Methylchlorformiat und bei pH 9 45 min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 5 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt an Kieselgel säulenchromatographisch (Methylenchlorid/Methanol: 99/1) gereinigt. Man erhielt so 44 mg der Titelverbindung; FAB 565.

Affinität zu Rezeptoren:

IC<sub>50</sub> (Xa) = 3,5 µM.

## Beispiel 5

N-(3-Amidino-benzyl)-N'-(4'-amidino-biphenyl-4-yl)-N-isobutyl-oxamid



5a) Aus der Säure 1d) und 4'-Amino-biphenyl-4-carbonitril erhält man analog zu 1e)–1f) die Verbindung N-(4'-Cyan-biphenyl-4-yl)-N'-isobutyl-N'-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-oxamid als hellgraue Kristalle; FAB 494.

5b) In die Lösung von 300 mg N-(4'-Cyan-biphenyl-4-yl)-N'-isobutyl-N'-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-oxamid in 40 ml Ethanol wird unter Rühren 5°C bis zur Sättigung Chlorwasserstoff eingeleitet (2 Std.). Anschließend wird die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann zur Trockne im Vakuum eingengt und der Rückstand in 40 ml Ethanol aufgenommen. Diese Lösung wird nun mit 375 mg Ammoniumacetat versetzt und die Reaktionslösung 16 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit 10 ml Wasser versetzt, die wässrige Lösung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung alkalisiert und dreimal mit je 10 ml Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten Extrakte über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels erhält man 140 mg N-(4'-Amidinobiphenyl-4-yl)-N'-isobutyl-N'-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-oxamid als amorphes Pulver; FAB 511.

5c) Analog zu 1g) erhält man aus 110 mg (0.215 mMol) N-(4'-Amidino-biphenyl-4-yl)-N'-isobutyl-N'-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-oxamid 60 mg der Titelverbindung als Diacetat-Salz; FAB 471.

Affinität zu Rezeptoren:

IC<sub>50</sub> (Xa) = 1,0 µM;

## Beispiel 6

N-(4'-Aminomethyl-biphenyl-4-yl)-N'-(3-amidino-benzyl)-N'-isobutyl-oxamid

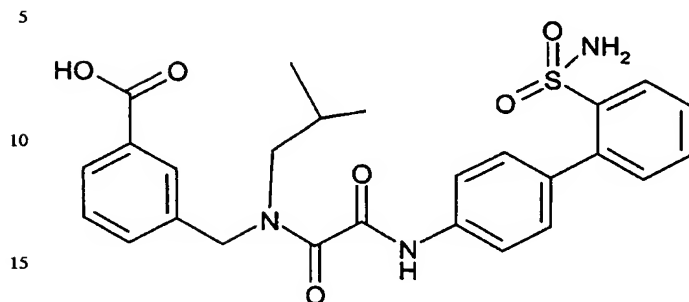
[0082] Aus 180 mg (0.36 mMol) N-(4'-Cyan-biphenyl-4-yl)-N'-isobutyl-N'-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-oxamid 5a) und 2 g Raney-Nickel erhält man analog 1g) 74 mg der Titelverbindung als Acetat-Salz; FAB 458.

Affinität zu Rezeptoren:

IC<sub>50</sub> (Xa) = 1,5 µM;

## Beispiel 7

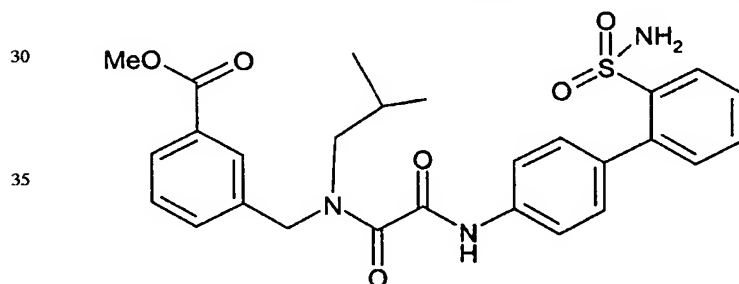
3-[[Isobutyl-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylamino)oxalyl]-amino]-methyl]-benzoesäure



7a) Analog Beispiel 1a)–1b) erhält man aus 3-Brommethylbenzoesäure-methylester (Kotani, T.; Chem.Pharm.Bull.; EN; 45; 2; 1997; 297–304) und Isobutyl-carbaminsäure-tert-butylester mittels Natriumhydrid 3-(Isobutylamino-methyl)-benzoesäure-methylester als Trifluoracetat-Salz; ESI 222.

7b) Analog Beispiel 1e)–1f) erhält man aus der Säure 2b), Thionylchlorid und 3-(Isobutylamino-methyl)-benzoesäure-methylester 7a) die Verbindung 3-[[2'-tert-Butylsulfamoyl-biphenyl-4-ylamino)oxalyl]-isobutyl-amino]-methyl]-benzoesäure-methylester als amorphes Pulver; FAB 580.

7c) Analog Beispiel 1h) erhält man aus 3-[[2'-tert-Butylsulfamoyl-biphenyl-4-ylamino)oxalyl]-isobutyl-amino]-methyl]-benzoesäure-methylester 7b) und Trifluoressigsäure 3-[[Isobutyl-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylamino)oxalyl]-amino]-methyl]-benzoesäure-methylester als kristalline Substanz; FAB 524.



7d) Analog Beispiel 1d) erhält man aus dem Methylester 7c) die Titelverbindung als hellgelbes Pulver; FAB 510. Affinität zu Rezeptoren:  $IC_{50}$  (Xa) = 6,0  $\mu$ M;

## Beispiel 8

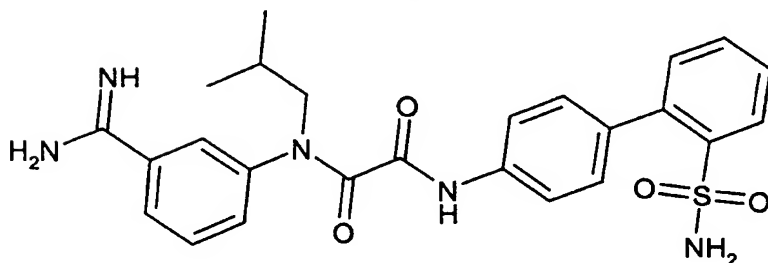
N-(3-Amidino-phenyl)-N-isobutyl-N'-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-oxamid

9a) Analog Beispiel 1e)–1f) erhält man aus der Säure 2b), Thionylchlorid und Isobutyl-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-amin die Verbindung N-(2'-tert-Butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-N'-isobutyl-N'-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-oxamid als zähes farbloses Öl. ESI: 590.

9b) Analog Beispiel 1g)–1h) erhält man aus Verbindung 9a) die Titelverbindung als hellrosa Kristalle; ESI 494.

## Beispiel 9

N-(3-Amidino-phenyl)-N-isobutyl-N'-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-oxamid



9a) Analog Beispiel 1e)–1f) erhält man aus der Säure 2b), Thionylchlorid und Isobutyl-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-amin die Verbindung N-(2'-tert-Butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-N'-isobutyl-N'-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-oxamid als zähes farbloses Öl, ESI 590.

9b) Analog Beispiel 1g)–1h) erhält man aus Verbindung 9a) die Titelverbindung als hellrosa Kristalle, ESI 494.

## Beispiel 10

N-(3-Hydrazinocarbonyl-benzyl)-N-isobutyl-N'-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-oxamid

10a) Aus dem Methylester 7b) und Lithiumhydroxid erhält man analog 1d) die Verbindung 3-[[[2'-tert-Butylsulfamoyl-biphenyl-4-ylaminooxalyl]-isobutyl-amino]-methyl]-benzoesäure als farblose Kristalle, MALDI-MS 588.

10b) Die Mischung aus 282 mg Säure 10a) und 20 ml Thionylchlorid wird vier Stunden am Rückfluss erhitzt und anschließend zu Trockne im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird dann in 5 ml Tetrahydrofuran aufgenommen und die Lösung mit 130 mg Hydrazinhydrat in 20 ml Tetrahydrofuran versetzt. Man lässt die Reaktionsmischung eine Stunde bei Raumtemperatur rühren, dampft dann zu Trockne ein, nimmt den Rückstand in 5 ml Methylenchlorid auf und wäscht die Methylenchlorid-Lösung dreimal mit je 5 ml Wasser. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt an Kieselgel säulenchromatographisch (Methylenchlorid/Methanol: 97/3) gereinigt. Man erhält so 90 mg N-(2'-tert-Butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-N'-(3-hydrazinocarbonyl-benzyl)-N'-isobutyl-oxamid, ESI 580.

10c) Analog Beispiel 1h) erhält man aus 10b) und Trifluoressigsäure die Titelverbindung als farblose Kristalle, ESI 524.

## Beispiel 11

N-Benzyl-N-(3-amidino-benzyl)-N'-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-oxamid

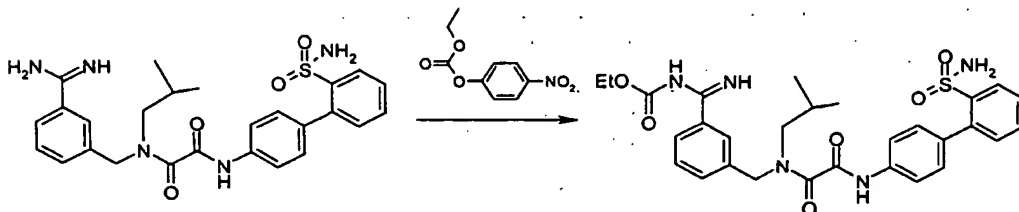
11a) Analog Beispiel 1a)–1b) erhält man aus 3-(3-Bromomethyl-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]oxadiazol und Benzylcarbaminsäure-tert-butylester die Verbindung Benzyl-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-amin als gelbes Öl, ESI 280.

11b) Aus der Säure 2b) und dem Amin 11a) erhält man analog 2c) N-Benzyl-N'-(2'-tert-butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-N-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-oxamid als grauen Feststoff, ESI 638.

11c) Analog Beispiel 1g)–1h) erhält man aus 11b) die Titelverbindung als weiße Kristalle, ESI 542.

## Beispiel 12

[Imino-(3-[[[isobutyl-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylaminooxalyl)-amino]-methyl]-phenyl)-methyl]-carbaminsäure-ethylester



[0083] Die Lösung von 311 mg (0.5 mMol) N-(3-Amidino-benzyl)-N-isobutyl-N'-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-oxamid (Bsp. 1) und 0.2 ml Triethylamin in 20 ml Dimethylformamid wird mit 110 mg (0.52 mMol) Kohlensäureethylester-4-nitrophenylester 14 Stunden bei 60°C gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung zu Trockne eingedampft, der Rückstand in 20 ml Methylenchlorid aufgenommen und die Methylenchloridlösung dreimal mit je 20 ml

# DE 101 17 823 A 1

Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Methylenchlorid/Methanol: 99/1) gereinigt. Man erhält so 200 mg der Titelverbindung als amorphes Pulver, MALDI-MS 580.

[0084] Analog Beispiel 12 erhält man aus N-(3-Amidino-benzyl)-N'-isobutyl-N'-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-oxamid (Bsp. 1) und einem entsprechenden Kohlensäure-4-nitrophenylester folgende Carbaminsäureester:

## Beispiel 13

[0085] [Imino-(3-([isobutyl-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylaminooxalyl)-amino]-methyl)-phenyl)-methyl]-carbaminsäure-2,2,2-trichlor-ethylester, MALDI-MS 684

## Beispiel 14

[0086] [Imino-(3-([isobutyl-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylaminooxalyl)-amino]-methyl)-phenyl)-methyl]-carbaminsäure-allylester, MALDI-MS 592

## Beispiel 15

[0087] [Imino-(3-([isobutyl-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylaminooxalyl)-amino]-methyl)-phenyl)-methyl]-carbaminsäure-isopropylester, MALDI-MS 594

## Beispiel 16

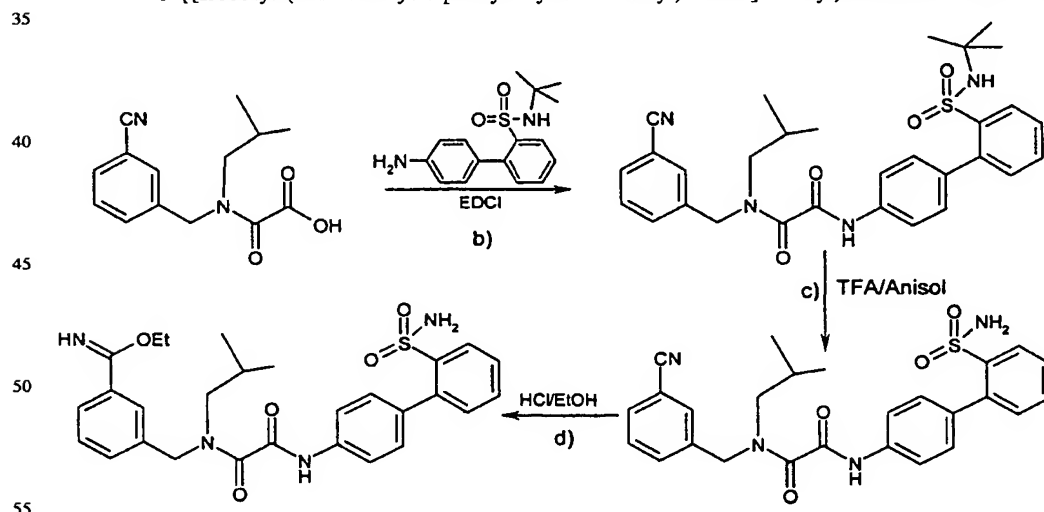
[0088] [Imino-(3-([isobutyl-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylaminooxalyl)-amino]-methyl)-phenyl)-methyl]-carbaminsäure-butylester, MALDI-MS 608

## Beispiel 17

[0089] [Imino-(3-([isobutyl-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylaminooxalyl)-amino]-methyl)-phenyl)-methyl]-carbaminsäure-isobutylester, MALDI-MS 608

## Beispiel 18/1

3-([Isobutyl-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylaminooxalyl)-amino]-methyl)-benzimidinsäure-ethylester



18/1a) Analog Beispiel 1a)–1d) erhält man N-(3-Cyan-benzyl)-N'-isobutyl-oxamidsäure als gelbliches Öl, ESI 261.

18/1b) Analog Beispiel 2c) erhält man aus der Säure 18/1a) und 4'-Amino-biphenyl-2-sulfonsäure-tert-butylamid die Verbindung N-(2'-tert-Butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-N'-(3-cyanbenzyl)-N'-isobutyl-oxamid als gelbes Öl, ESI 547.

18/1c) Analog Beispiel 1h) erhält man aus dem tert.-Sulfonamid 18/1b) die Verbindung N-(3-Cyan-benzyl)-N'-isobutyl-N'-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-oxamid als weisse Kristalle, ESI 491.

18/1d) In die Lösung von 0.9 g (1.65 mMol) Nitril 18/1c) leitet man bei  $-10^{\circ}\text{C}$  bis zur Sättigung HCl-Gas ein (1.5 Stunden). Anschließend lässt man die Lösung 12 Stunden bei Raumtemperatur rühren, dampft dann das Lösungsmittel ab und verreibt den Rückstand mit Diethylether. Man erhält so 0.94 g der Titelverbindung als HCl-Salz, ESI 573.

# DE 101 17 823 A 1

## Beispiel 18

N-[3-(N-Ethoxy-amidino)-benzyl]-N-isobutyl-N'-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-oxamid

[0090] Zu der Lösung von 0.45 g (0.8 mMol) 18/1d) in 5 ml Ethanol gibt man nacheinander eine aus 45 mg Natrium und 5 ml Ethanol hergestellte Natriumethylat-Lösung und 92 mg (0.94 mMol) O-Ethylhydroxylamin-Hydrochlorid und erhitzt die Mischung 2 Stunden am Rückfluss. Anschließend wird das Ethanol im Vakuum abgezogen, der Rückstand in 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen und diese Lösung dreimal mit je 10 ml Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Methylenchlorid/Methanol : 97/3) gereinigt. Man erhält so 210 mg der Titelverbindung als weißen Feststoff, ESI 552. 5 10

## Beispiel 19

N-[3-(N-Methoxy-amidino)-benzyl]-N-isobutyl-N'-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-oxamid

[0091] Analog Beispiel 18 erhält man aus 18/1d) und O-Methylhydroxylamin die Titelverbindung als weißen Feststoff, ESI 538. 15

## Beispiel 20

N-(3-Amidino-benzyl)-N'-(3-fluor-2'-methanesulfonyl-biphenyl-4-yl)-N-isobutyl-oxamid

20a) Analog Beispiel 2c) erhält man aus der Säure 18/1a) und 3-Fluor-2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylamin die Verbindung N-(3-Cyan-benzyl)-N'-(3-fluor-2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-N-isobutyl-oxamid als farbloses Öl, ESI 508. 25

20b) Analog Beispiel 18/1d) erhält man aus dem Nitril 20a) und HCl-Gas in Ethanol 3-[[3-Fluor-2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylaminooxalyl]-isobutyl-amino]-methyl]-benzimidinsäure-ethylester-HCl-Salz als farblose Kristalle, MALDI-MS 554.

20c) Die Lösung von 150 mg (0.25 mMol) Verbindung 20b) und 160 mg Ammoniumacetat in 5 ml Ethanol wird 15 Stunden am Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung zu Trockne eingedampft, der Rückstand in 10 ml 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen und die Lösung dreimal mit je 10 ml Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten Extrakte über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Diethylether umkristallisiert. Man erhält so 50 mg der Titelverbindung als beige Kristalle, MALDI-MS 525. 30 35

## Beispiel 21

N-(3-Aminomethyl-benzyl)-N'-(3-fluor-2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-N-isobutyl-oxamid

[0092] Analog Beispiel 1g) erhält man bei der Hydrierung des Nitrils 20a) mit Raney-Nickel die Titelverbindung als hellgrüne Kristalle, MALDI-MS 512. 40

## Beispiel 22

N-[3-(N-Ethoxy-amidino)-benzyl]-N'-(3-fluor-2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-N-isobutyl-oxamid

[0093] Analog Beispiel 18 erhält man aus 20b) und O-Ethylhydroxylamin die Titelverbindung als weißen Feststoff, MALDI-MS 569. 45 50

## Beispiel 23

N-(3-Aminomethyl-benzyl)-N-isobutyl-N'-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-oxamid

23a) Analog Beispiel 21 erhält man bei der Hydrierung des Nitrils 18/1b) die Verbindung N-(3-Aminomethyl-benzyl)-N'-(2'-tert-butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-N-isobutyl-oxamid als hellgrüne Kristalle, MALDI-MS 551. 55

23b) Analog Beispiel 1h) erhält man aus 23a) die Titelverbindung als Bis-Trifluoracetat-Salz, MALDI-MS 495.

## Beispiel 24

N-(3-(N-Hydroxyamidino)-benzyl)-N-isobutyl-N'-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-oxamid

24a) Analog Beispiel 2c) erhält man aus der Säure 18/1a) und 2'-Methansulfonyl-biphenyl-4-ylamin die Verbindung N-(3-Cyan-benzyl)-N'-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-N-isobutyl-oxamid als farbloses Öl, ESI 490. 60

24b) Die Lösung von 0.66 g (1.34 mMol) Nitril 24a) in 30 ml Ethanol wurde mit einer Lösung von 0.28 (4 mMol) Hydroxylammoniumchlorid und 0.34 g (4 mMol) Natriumhydrogencarbonat in 3 ml Wasser versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung vier Stunden am Rückfluss erhitzt und dann im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in 10 ml Wasser aufgenommen, die wässrige Lösung dreimal mit je 10 ml Methylenchlorid extrahiert und die 65

# DE 101 17 823 A 1

vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Diethylether umkristallisiert. Man erhielt so 0.61 g der Titelverbindung als weiße Kristalle, MALDI-MS 523.

## Beispiel 25

N-(3-Fluor-2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-N'-[3-(N-hydroxyamidino)-benzyl]-N'-isobutyl-oxamid

[0094] Analog Beispiel 24b) erhält man aus dem Nitril 20a) die Titelverbindung als leicht beige Kristalle, MALDI-MS 541.

## Beispiel 26

N-[3-(N-Hydroxyamidino)-benzyl]-N-isobutyl-N'-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-oxamid

[0095] Analog Beispiel 24b) erhält man aus dem Nitril 18/1c) die Titelverbindung als weiße Kristalle, MALDI-MS 524.

## Beispiel 27

N-[4-(1,2-Diamino-ethyl)-phenyl]-N'-(3-fluoro-2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-oxamid

27a) Analog Beispiel 2a-2b) erhält man aus Oxalsäure-monomethylesterchlorid und 3-Fluor-2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylamin die Säure N-(3-Fluor-2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-oxalaminsäure als farblose Kristalle, FAB 338.

27b) Die Lösung von 2.1 g (8.26 mMol) 1-(4-Nitro-phenyl)-ethan-1,2-diamin (Altman, J. et. al. J.Chem.Soc.Perkin Trans. 1; 1983; 365-368) in 60 ml Methanol und 30 ml Wasser wird mit 4 g Natriumcarbonat und 4.2 g Di-tert-butylidicarbonat versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der dabei gebildete Niederschlag wird abgetrennt und in 20 ml Methylenchlorid gelöst. Nach dem Trocknen der Methylenchlorid-Lösung über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels wird der fester Rückstand mit Petrolether verrieben und abgesaugt. Man erhält so 2.1 g [2-tert-Butoxycarbonylamino-2-(4-nitro-phenyl)-ethyl]-carbaminsäure-teilbutylester, MALDI-MS (M + Na)<sup>+</sup>: 404.

27c) Die Mischung von 2 g (5.24 mMol) der Nitroverbindung 27b) und 1 g 5%-Palladium/Kohle in 20 ml Methanol wird 15 Stunden bei Normaldruck hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Man erhält so 1.7 g [2-(4-Amino-phenyl)-2-tert-butoxycarbonylamino-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester als farbloses Öl, MALDI-MS (M + Na)<sup>+</sup>: 374.

27d) Analog Beispiel 2c) erhält man aus der Säure 27a) und dem Anilin

27c) die Verbindung (2-tert-Butoxycarbonylamino-2-[4-[(3-fluor-2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylamino)oxalyl]-amino]-phenyl)-ethyl)-carbaminsäure-tert-butylester, ESI 671.

27e) Analog Beispiel 1h) erhält man aus 27d) die Titelverbindung als Bistrifluoracetat-Salz in Form hellbeiger Kristalle, ESI 471.

## Beispiel 28

N-(4-(1,2-Diamino-ethyl)-phenyl)-N'-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-oxamid

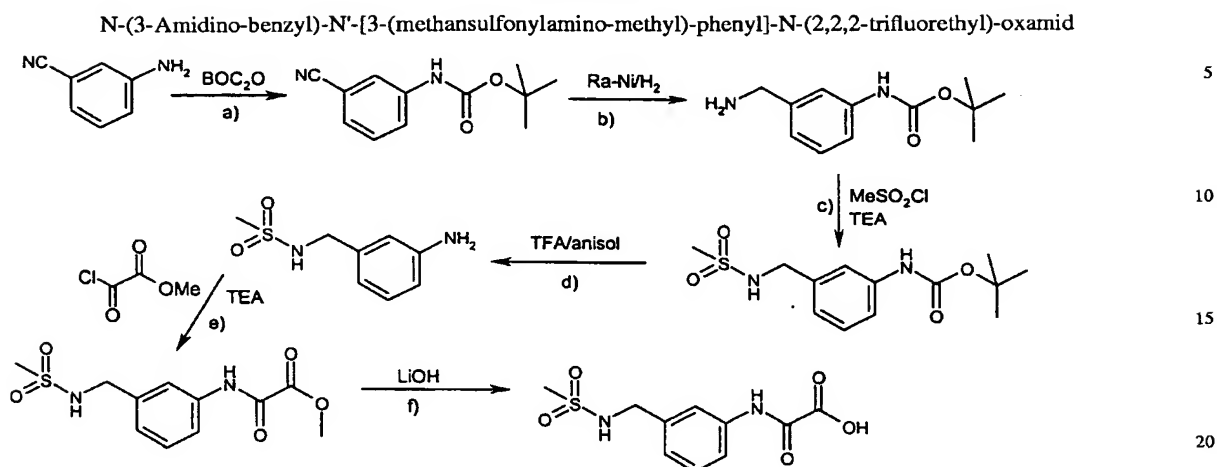
28a) Analog Beispiel 2c) erhält man aus der Säure 2b) und dem Anilin 27c) die Verbindung (2-tert-Butoxycarbonylamino-2-[4-[(2'-tertbutylsulfamoyl-biphenyl-4-ylamino)oxalyl]-amino]-phenyl)-ethyl)-carbaminsäure-tert-butylester, ESI 710.

28b) Analog Beispiel 1h) erhält man aus 28a) die Titelverbindung als Bistrifluoracetat-Salz, ESI 454.

## Beispiel 29

[0096] Analog Beispiel 27 erhält man N-[4-(1,2-Diamino-ethyl)-phenyl]-N'-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-oxamid, ESI 453.

## Beispiel 30



30a) Eine Lösung von 23,6 g (0,2 Mol) 3-Aminobenzonitril und 20,2 g N-Methylmorpholin in 500 ml Dioxan wird mit 48 g Di-tert-butylcarbonat versetzt und 18 Stunden bei 40°C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit 100 Methylchlorid gelöst und die Methylchlorid-Lösung dreimal mit 50 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (Methylchlorid) gereinigt. Man erhält so 16,8 g (3-Cyanphenyl)-carbaminsäure-tert-butylester als farblose Kristalle, EI (M<sup>+</sup>) 218.

30b) Analog Beispiel 1 g) erhält man bei der Hydrierung des Nitrils 30a) mit Raney-Nickel (3-Aminomethylphenyl)-carbaminsäure-tert-butylester als weißes Pulver, ESI 223.

30c) Die Lösung von 8,8 g (40 mMol) des Benzylamins 30b) und 5,0 g Triethylamin in 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird mit 5,1 g Methansulfonsäurechlorid tropfenweise versetzt und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Reaktionslösung dreimal mit je 30 ml Wasser gewaschen, die Methylchlorid-Lösung über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das zurückgebliebene Öl wird mit Essigsäureethylester kristallisiert. Man erhält so 7 g [3-(Methansulfonyl-amino-methyl)-phenyl]-carbaminsäure-tert-butylester, ESI (M + Na)<sup>+</sup> 323.

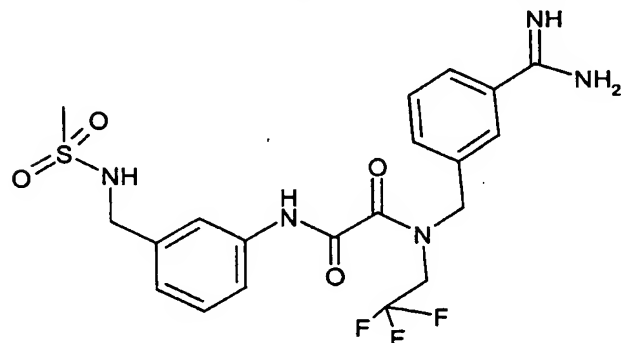
30d)e)f) Analog Beispiel 1h), 1c) und 1d) erhält man aus 30c) die Säure N-[3-(Methansulfonylamino-methyl)-phenyl]-oxalaminsäure, MALDI-MS 273.

30g) Analog Beispiel 1e) erhält man aus der Säure 30f) und Thionylchlorid das Säurechlorid [3-(Methansulfonylamino-methyl)-phenylamino]-oxoacetylchlorid, das ohne weitere Reinigung umgesetzt wird.

30h) Aus (2,2,2-Trifluorethyl)-carbaminsäure-tert-butylester und 3-(3-Brommethyl-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]oxadiazol erhält man analog zum Beispiel 1a) und 1b) das Amin [3-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-(2,2,2-trifluorethyl)-amin als Hydrochlorid in Form weißer Kristalle, ESI 272.

30i) Analog Beispiel 1f) erhält man aus dem Säurechlorid 30g) und dem Amin 30h) die Verbindung N-[3-(Methansulfonylamino-methyl)-phenyl]-N'-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzyl]-N'-(2,2,2-trifluorethyl)-oxamid als weißen Feststoff, ESI 526.

30j) Analog Beispiel 1g) erhält man aus 30i) und Raney-Nickel die Titelverbindung als Acetat-Salz



, ESI 486.

## Beispiel 31

N-(4-Chlor-benzyl)-N'-[3-(methansulfonylamino-methyl)-phenyl]-oxamid

5 [0097] Die Titelverbindung erhält man aus dem Säurechlorid 30g) und (4-Chlorobenzyl)-isobutyl-amin analog Beispiel 1f), ESI 452.

## Beispiel 32

N-(4-Chlor-benzyl)-N'-[3-(methansulfonylamino-methyl)-phenyl]-N-(2,2,2-trifluorethyl)-oxamid

10 [0098] Die Titelverbindung erhält man aus dem Säurechlorid 30g) und (4-Chlorbenzyl)-(2,2,2-trifluorethyl)-amin analog Beispiel 1f), ESI 478.

## Beispiel 33

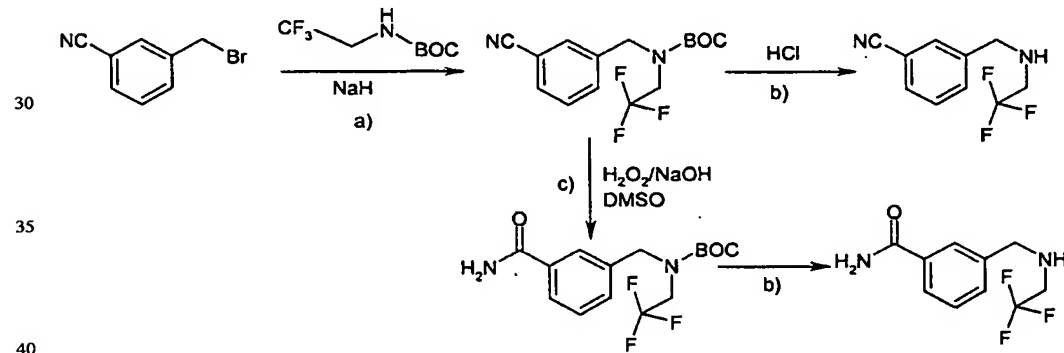
N-(3-Amidino-benzyl)-N'-[3-(methansulfonylamino-methyl)-phenyl]oxamid

15 [0099] Aus dem Säurechlorid 30g) und dem Amin 1b) erhält man analog Beispiel 30i) und 30j) die Titelverbindung als Acetat-Salz, ESI 460.

## Beispiel 34

N-(3-Carbamoyl-benzyl)-N'-[3-(2-fluor-2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-oxamid

25



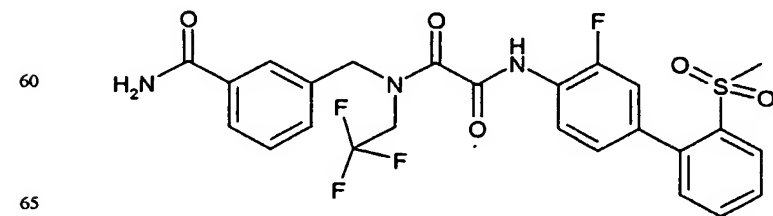
34a) Aus (2,2,2-Trifluorethyl)-carbaminsäure-tert-butylester und 3-Bromomethyl-benzonitril erhält man analog Beispiel 1a) die Verbindung (3-Cyan-benzyl)-(2,2,2-trifluorethyl)-carbaminsäure-tert-butylester als farbloses Öl, ESI 315.

45 34b) Analog Beispiel 1b) erhält man aus 34a) das Amin 3-[(2,2,2-Trifluorethylamino)-methyl]-benzonitril als HCl-Salz in Form weißer Kristalle, ESI 215.

34c) Eine Lösung von 1 g (3.2 mMol) Nitril 34a) in 20 ml Methanol wird unter Eiskühlung nacheinander mit 0.8 ml Dimethylsulfoxid, 2.2 g Kaliumcarbonat und 1.6 ml 30%igem Wasserstoffperoxid versetzt und anschließend 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 20 ml Wasser wird dann der ausgefallene Niederschlag abgesaugt mit 10 ml Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhält so 0.95 g (3-Carbamoyl-benzyl)-(2,2,2-trifluorethyl)-carbaminsäure-tert-butylester als farblose Kristalle, ESI 333.

34d) Analog Beispiel 1b) erhält man aus 34c) das Amin 3-[(2,2,2-Trifluorethylamino)-methyl]-benzamid als HCl-Salz, ESI 233.

55 34e) Aus der Säure 27a) und dem Amin 34d) erhält man analog Beispiel 2c) die Titelverbindung als farblose Kristalle,



, ESI 552.



# DE 101 17 823 A 1

## Beispiel 35

N-(3-Carbamoyl-benzyl)-N'-(3-fluor-2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-N-isobutyl-oxamid

- 35a) Aus der im Beispiel 18/1a) hergestellten Verbindung (3-Cyan-benzyl)-isobutyl-carbaminsäure-tert-butylester erhält man analog Beispiel 34c) das Benzamid (3-Carbamoyl-benzyl)-isobutyl-carbaminsäure-tert-butylester als weiße Kristalle, ESI 307. 5
- 35b) Analog zum Beispiel 1b) erhält man aus 35a) das Amin 3-(Isobutylamino-methyl)-benzamid. ESI: 207.
- 35c) Aus der Säure 27a) und dem Amin 35b) erhält man analog Beispiel 2c) die Titelverbindung als farblose Kristalle, ESI 526. 10

## Beispiel 36

N-(3-Carbamoyl-benzyl)-N-isobutyl-N'-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-oxamid

- 36a) Aus der Säure 18/1a) und 1-(4-Amino-phenyl)-piperidin-2-on erhält man analog Beispiel 18/1b) die Verbindung N-(3-Cyanbenzyl)-N-isobutyl-N'-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-oxamid als farblose Kristalle, ESI 433. 15
- 36b) Analog Beispiel 34c) erhält man aus dem Nitril 36a) die Titelverbindung als farblose Kristalle, ESI 451.

## Beispiel 37

N-(3-Carbamoyl-benzyl)-N-isobutyl-N'-[4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-oxamid

- 37a) Aus der Säure 18/1a) und 1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-2-on erhält man analog Beispiel 18/1b) die Verbindung N-(3-Cyanbenzyl)-N-isobutyl-N'-[4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-oxamid als graue Kristalle, ESI 419. 25
- 37b) Analog Beispiel 34c) erhält man aus dem Nitril 37a) die Titelverbindung als farblose Kristalle, ESI 437.

## Beispiel 38

- [0100] Aus dem Nitril 36a) erhält man analog Beispiel 5b) N-(3-Amidino-benzyl)-N-isobutyl-N'-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-oxamid als weiße Kristalle, ESI 450. 30

## Beispiel 39

- [0101] Aus dem Nitril 37a) erhält man analog Beispiel 5b) N-(3-Amidino-benzyl)-N-isobutyl-N'-[4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-oxamid als weiße Kristalle, ESI 436. 35

## Beispiel 40

- [0102] Analog Beispiel 30b) erhält man bei der Hydrierung des Nitrils 36a) mit Raney-Nickel N-(3-Aminomethyl-benzyl)-N-isobutyl-N'-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-oxamid als weiße Kristalle, ESI 437. 40

## Beispiel 41

- [0103] Analog Beispiel 30b) erhält man bei der Hydrierung des Nitrils 37a) mit Raney-Nickel N-(3-Aminomethyl-benzyl)-N-isobutyl-N'-[4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-oxamid als graue Kristalle, ESI 423. 45

## Beispiel 42

N-(3-Amidino-benzyl)-N'-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-N-(2,2,2-trifluorethyl)-oxamid

- 42a) Bei der Umsetzung des Amins 34b) mit Oxalsäure-monomethylesterchlorid analog 1c) und anschließender Verseifung des entstandenen Methylesters analog 1d) erhält man die Säure N-(3-Cyanbenzyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-oxalaminsäure als farbloses Öl, ESI 287.
- 42b) Aus der Säure 42a) und 1-(4-Amino-phenyl)-piperidin-2-on erhält man analog Beispiel 18/1b) die Verbindung N-(3-Cyanbenzyl)-N'-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-N-(2,2,2-trifluorethyl)-oxamid als weiße Kristalle, ESI 459. 55
- 42c) Aus dem Nitril 42b) erhält man analog Beispiel 5b) die Titelverbindung als weiße Kristalle, ESI 476.

## Beispiel 43

- [0104] Aus dem Nitril 42b) erhält man analog Beispiel 34c) die Verbindung N-(3-Carbamoyl-benzyl)-N'-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-N-(2,2,2-trifluorethyl)-oxamid als graue Kristalle, ESI 477. 60

## Beispiel 44

- [0105] Analog Beispiel 30b) erhält man bei der Hydrierung des Nitrils 42b) mit Raney-Nickel N-(3-Aminomethyl-benzyl)-N'-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-N-(2,2,2-trifluorethyl)-oxamid als weiße Kristalle, ESI 463. 65

# DE 101 17 823 A 1

## Beispiel 45

N-(3-Carbamoyl-benzyl)-N'-[4-(2-oxo-azepan-1-yl)-phenyl]-N-(2,2,2-trifluorethyl)-oxamid

- 5 45a) Aus der Säure 42a) und 1-(4-Amino-phenyl)-azepan-2-on erhält man analog Beispiel 18/1b) die Verbindung N-(3-Cyanbenzyl)-N'-[4-(2-oxo-azepan-1-yl)-phenyl]-N-(2,2,2-trifluorethyl)-oxamid als weiße Kristalle, ESI 473.  
45b) Aus dem Nitril 45a) erhält man analog Beispiel 34c) die Titelverbindung als weiße Kristalle, ESI 491.

## Beispiel 46

- 10 [0106] Aus dem Nitril 45a) erhält man analog Beispiel 5b) die Verbindung N-(3-Amidino-benzyl)-N'-[4-(2-oxo-azepan-1-yl)-phenyl]-N-(2,2,2-trifluorethyl)-oxamid als weiße Kristalle, ESI 490.

## Beispiel 47

- 15 [0107] Analog Beispiel 30b) erhält man bei der Hydrierung des Nitrils 45a) mit Raney-Nickel die Verbindung N-(3-Aminomethyl-benzyl)-N'-[4-(2-oxo-azepan-1-yl)-phenyl]-N-(2,2,2-trifluorethyl)-oxamid als HCl-Salz, ESI 477.

## Beispiel 48

20 N-(3-Carbamoyl-benzyl)-N-isobutyl-N'-[4-(2-oxo-azepan-1-yl)-phenyl]-oxamid

- [0108] 48a) Aus der Säure 18/1a) und 1-(4-Amino-phenyl)-azepan-2-on erhält man analog Beispiel 18/1b) die Verbindung N-(3-Cyanbenzyl)-N-isobutyl-N'-[4-(2-oxo-azepan-1-yl)-phenyl]-oxamid als farblose Kristalle, ESI 447. 48b)  
25 Analog zum Beispiel 34c) erhält man aus dem Nitril 48a) die Titelverbindung als farblose Kristalle, ESI 465.

## Beispiel 49

- [0109] Aus dem Nitril 48a) erhält man analog Beispiel 5b) die Verbindung N-(3-Amidino-benzyl)-N-isobutyl-N'-[4-(2-oxo-azepan-1-yl)-phenyl]-oxamid als weiße Kristalle, ESI 464.

## Beispiel 50

- 35 [0110] Analog Beispiel 30b) erhält man bei der Hydrierung des Nitrils 48a) mit Raney-Nickel die Verbindung N-(3-Aminomethyl-benzyl)-N-isobutyl-N'-[4-(2-oxo-azepan-1-yl)-phenyl]-oxamid als HCl-Salz, ESI 451.

## Beispiel 51

40 N-(3-Amidino-benzyl)-N'-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-oxamid

- 51a) Aus der Säure 42a) und 2'-Methansulfonyl-biphenyl-4-ylamin erhält man analog Beispiel 18/1b) die Verbindung N-(3-Cyanbenzyl)-N'-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-oxamid, ESI 516.  
51b) Aus dem Nitril 51a) erhält man analog Beispiel 5b) die Titelverbindung, ESI 533.

## Beispiel 52

45 N-(3-Amidino-benzyl)-N'-(3-fluor-2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-oxamid

- 52a) Aus der Säure 42a) und 3-Fluor-2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylamin erhält man analog Beispiel 18/1b) die Verbindung N-(3-Cyanbenzyl)-N'-(3-fluor-2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-oxamid, ESI 534.  
52b) Aus dem Nitril 52a) erhält man analog Beispiel 5b) die Titelverbindung, ESI 551.

## Beispiel 53

55 N-(3-Amidino-benzyl)-N'-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-oxamid

- 53a) Aus der Säure 42a) und 4'-Amino-biphenyl-2-sulfonsäure-tertbutylamid erhält man analog Beispiel 18/1b) die Verbindung N-(2'-tert-Butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-N'-(3-cyanbenzyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-oxamid, ESI 573.  
53b) Aus dem Nitril 53a) erhält man analog Beispiel 5b) die Verbindung N-(2'-tert-Butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-N'-(3-amidino-benzyl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-oxamid, ESI 590.  
53c) Aus der Verbindung 53b) erhält man analog Beispiel 1h) die Titelverbindung, ESI 534.

- [0111] Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

# DE 101 17 823 A 1

## Beispiel A

### Injektionsgläser

[0112] Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff. 5

## Beispiel B

### Suppositorien

[0113] Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakao-butter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff. 10

## Beispiel C

### Lösung

[0114] Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden. 15

## Beispiel D

### Salbe

[0115] Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen. 25

## Beispiel E

### Tabletten

[0116] Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält. 35

## Beispiel F

### Dragees

[0117] Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden. 40

## Beispiel 6

### Kapseln

[0118] 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält. 45

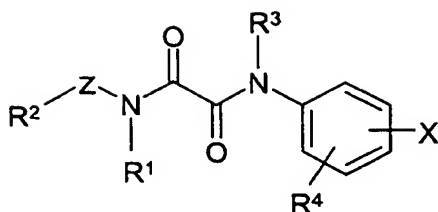
## Beispiel H

### Ampullen

[0119] Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff. 50

## Patentansprüche

### 1. Verbindungen der Formel I



worin

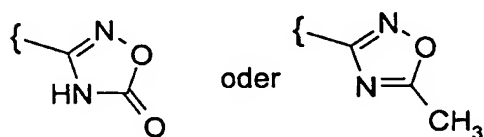
$R^1, R^3$  unabhängig voneinander H oder A, Ar, Ar-alk, Het, Het-alk oder Acyl,

$R^2$  Ar oder Het,

$R^4$  H, A, OH, OA', OAr, Ar-alk-O, OAcyl, COOH, COOA', CONH<sub>2</sub>, CONHA', CONA', CN, NHA', NA', NHCH<sub>2</sub>Ar', NH-Acyl oder Hal,

X Ar, Ar-Alk oder U,

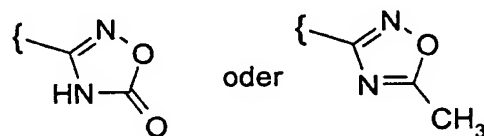
Ar unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch A', Hal, OH, OA', OCH<sub>2</sub>Ar', OAcyl, COOH, COOA', CONH<sub>2</sub>, CONHA', CONA', CONHNH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHA', CH<sub>2</sub>NA', CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHAcyl, CN, NH<sub>2</sub>, NHA', NA', NHCH<sub>2</sub>Ar', NHCOAr', C(=NH)NH<sub>2</sub>, C(=NH)NH-COOA', SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,



substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

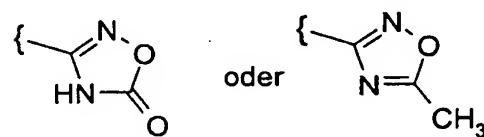
Ar' unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch A', Hal, OH, OA', OAcyl, COOH, COOA', CONH<sub>2</sub>, CONHA', CONA', CONHNH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHA', CH<sub>2</sub>NA', CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHAcyl, CN, NHA', NA', C(=NH)NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

Het einen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach durch A', Hal, OH, OA', OCH<sub>2</sub>Ar', OAcyl, COOH, COOA', CONH<sub>2</sub>, CONHA', CONA', CONHNH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHA', CH<sub>2</sub>NA', CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHAcyl, CN, NHA', NA', NHCH<sub>2</sub>Ar', NHCOAr', C(=NH)NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,

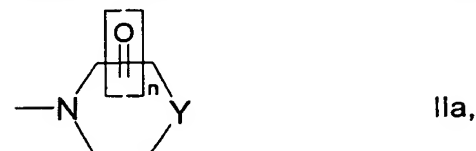


substituierten ein- oder zweikernigen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

U einen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach durch A', Hal, OH, OA', OCH<sub>2</sub>Ar', OAcyl, COOH, COOA', CONH<sub>2</sub>, CONHA', CONA', CONHNH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHA', CH<sub>2</sub>NA', CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHAcyl, CN, NHA', NA', NHCH<sub>2</sub>Ar', NHCOAr', C(=NH)NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,



substituierten Rest der Formel IIa, IIb, IIc oder IId



(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-R<sup>6</sup> IIb,

(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> IIc,

(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>6</sup> IId,

Y O, S, NR<sup>5</sup> oder eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch OH, OA', OAr', OAcyl, COOH, COOA', CONH<sub>2</sub>, CONHA', CONA', CN, NH<sub>2</sub>, NHA', NA', NHCH<sub>2</sub>Ar', NHAcyl, NHCOAr', C(=NH)NH<sub>2</sub> oder Hal substituierte Alkylkette (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, die durch O, S oder NR<sup>5</sup> unterbrochen sein kann,

Z O, NR<sup>5</sup> oder eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch OH, OA', OAr', OAcyl, COOH, COOA', CONH<sub>2</sub>, CONHA', CONA', CN, NH<sub>2</sub>, NHA', NA', NHCH<sub>2</sub>Ar', NHAcyl, NHCOAr', C(=NH)NH<sub>2</sub> oder Hal substituierte

Alkylenkette  $(CH_2)_m$ ,

A unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch OH, OA', OAr', OAcyl, COOH, COOA', CONH<sub>2</sub>, CONHA', CONA', CN, NH<sub>2</sub>, NHA', NA', NHCH<sub>2</sub>Ar', NHAcyl, NHCOAr', C(=NH)NH<sub>2</sub> oder Hal substituiertes unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1–8 C-Atomen, worin eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch -CH=CH-Gruppen und/oder auch 1–7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

A' unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1–8 C-Atomen,

R<sup>5</sup> H, A, Ar, Ar-alk, Het, CO-T-R<sup>6</sup> oder SO<sub>2</sub>-T-R<sup>6</sup>, und falls Y = NR<sup>5</sup> ist, R<sup>5</sup> auch -C(=NH)-R<sup>7</sup> bedeuten kann,

T fehlt oder eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch OH, OA', OAr', OAcyl, COOH, COOA', CONH<sub>2</sub>, CONHA', CONA', CN, NH<sub>2</sub>, NHA', NA', NHCH<sub>2</sub>Ar', NHAcyl, NHCOAr', C(=NH)NH<sub>2</sub> oder Hal substituierte Alkylenkette mit 1–5 C-Atomen, Alkenylenkette mit 2–5 C-Atomen oder Alkinylenkette mit 2–5 C-Atomen,

R<sup>6</sup> H, A, Ar, Ar-alk oder Het,

R<sup>7</sup> H, A', Ar-alk oder NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> unabhängig voneinander H, A, Ar, Ar-alk, Het, Acyl, Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup>, oder zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach durch A', Hal, OH, OA', OCH<sub>2</sub>Ar', OAcyl, COOH, COOA', CONH<sub>2</sub>, CONHA', CONA', CONHNH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHA', CH<sub>2</sub>NA', CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHAcyl, CN, NHA', NA', NHCH<sub>2</sub>Ar', NHCOAr', C(=NH)NH<sub>2</sub> oder SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R substituierten einkernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen,

Q<sup>1</sup> einen ungesättigten oder ein- oder zweifach durch A' substituierten Cycloalkylrest,

Q<sup>2</sup> einen unsubstituierten oder ein- oder zweifach durch A', Hal, OH, OA', OCH<sub>2</sub>Ar', OAcyl, COOH, COOA', CONH<sub>2</sub>, CONHA', CONA', CONHNH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHA', CH<sub>2</sub>NA', CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHAcyl, CN, NHA', NA', NHCH<sub>2</sub>Ar', NHCOAr', C(=NH)NH<sub>2</sub> oder SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, substituierten einkernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

alk Alkylen mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

m 0, 1, 2, 3 oder 4,

n 1, 2 oder 3,

p 1, 2, 3, 4 oder 5,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

R<sup>1</sup> H, A oder Ar-alk bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

R<sup>2</sup> Ar bedeutet,

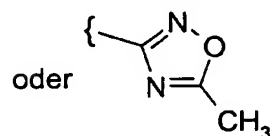
sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

4. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

R<sup>1</sup> H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, wobei 1–5 H-Atome durch F ersetzt sein können oder Benzyl bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

5. Verbindungen nach Anspruch 1, 2, 3, oder 4, worin R<sup>2</sup> ein- oder zweifach durch Hal, OH, OA', COOH, COOA', CONH<sub>2</sub>, CONHNH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHA', CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(=NH)NH<sub>2</sub>, C(=NH)NH-COOA', SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,



substituiertes Phenyl

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

6. Verbindungen nach Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 5, worin

Z eine unsubstituierte Alkylenkette  $(CH_2)_m$  und m 0 oder 1

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

7. Verbindungen nach Anspruch 1, 2, 3, 4, 5 oder 6, worin

R<sup>3</sup> H oder A

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

8. Verbindungen nach Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 7, worin

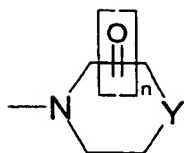
R<sup>4</sup> H, F oder Cl

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

9. Verbindungen nach Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, worin

X ein- oder zweifach durch CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(=NH)NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>6</sup> oder SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> substituiertes Phenyl, oder einen unsubstituierten Rest der Formel IIa, IIb, IIc oder IId



IIa,

$(CH_2)_p-SO_2-(CH_2)_n-R^6$  IIb,

$(CH_2)_p-SO_2-NR$  IIc,

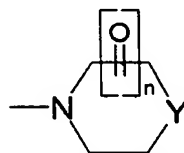
$(CH_2)_p-NH-SO_2-(CH_2)_n-R^6$  IId

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

10. Verbindungen nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin

X ein- oder zweifach durch  $CH_2CH_2NH_2$ ,  $C(=NH)NH_2$ ,  $SO_2CH_2R^6$  oder  $SO_2NR^8R^9$  substituiertes Phenyl, oder einen unsubstituierten Rest der Formel IIa oder IId



IIa,

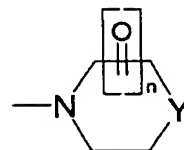
$(CH_2)_p-NH-SO_2-(CH_2)_n-R^6$  IId

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

11. Verbindungen nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin

X ein- oder zweifach durch  $CH_2CH_2NH_2$ ,  $C(=NH)NH_2$ ,  $SO_2A''$  oder  $SO_2NH_2$  substituiertes Phenyl, oder einen unsubstituierten Rest der Formel IIa oder IId



IIa,

$(CH_2)_p-NH-SO_2-CH_3$  IId,

A'' Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

n 1 oder 2,

p 1 oder 2,

Y O,  $NR^5$  oder eine unsubstituierte Alkylenkette  $(CH_2)_m$ ,

m' 0, 1 oder 2

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

12. Verbindungen nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin

$R^5$  H

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

13. Verbindungen nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin

T fehlt

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

14. Verbindungen nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin

$R^6$  H oder A

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

15. Verbindungen nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin

$R^7$   $NH_2$

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

16. Verbindungen nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin

$R^8$  H

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

17. Verbindungen nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin

$R^9$  H, A, Benzyl, Het,  $Q^1$  oder  $Q^2$

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

18. Verbindungen nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin

# DE 101 17 823 A 1

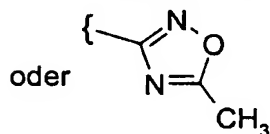
R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> zusammen mit dem Stickstoff an den sie gebunden sind Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Tetrahydropyrimidinyl, Dihydropyridinyl oder Dihydroimidazolyl

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

19. Verbindungen nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin

Ar einfach durch Hal, OH, OA', COOH, COOA', CONH<sub>2</sub>, CONHNH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHA', CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(=NH)NH<sub>2</sub>, C(=NH)NH-COOA', SO<sub>2</sub>A', SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,



substituiertes Phenyl

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

20. Verbindungen nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin

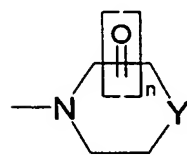
Ar' Phenyl

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

21. Verbindungen nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin

U einen unsubstituierten Rest der Formel IIa oder II d



IIa,

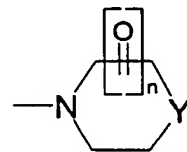
(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NH-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>6</sup> II d

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

22. Verbindungen nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin

U einen unsubstituierten Rest der Formel IIa oder II d



IIa,

(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NH-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> II d,

n 1 oder 2,

p 1 oder 2,

Y O, NR<sup>5</sup> oder eine unsubstituierte Alkylkette (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>,

R<sup>5</sup> H,

m 0, 1 oder 2

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

23. Verbindungen nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin

Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Tetrahydropyrimidinyl, Dihydropyridinyl oder Dihydroimidazolyl

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

24. Verbindungen nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin der Rest der Formel IIa

Morpholin-4-yl, 2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1 H-pyridin-1-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 4-Oxo-1H-pyridin-1-yl, 2,6-Dioxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Oxo-2H-pyridazin-2-yl oder 2-Caprolactam-1-yl

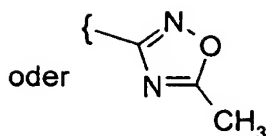
bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

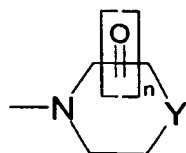
25. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

R<sup>1</sup> H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, wobei 1-5 H-Atome durch F ersetzt sein können oder Benzyl,

R<sup>2</sup> ein- oder zweifach durch Hal, OH, OA', COOH, COOA', CONH<sub>2</sub>, CONHNH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHA', CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C(=NH)NH<sub>2</sub>, C(=NH)NH-COOA', SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,



substituiertes Phenyl,  
Z eine unsubstituierte Alkylenkette  $(CH_2)_m$ ,  
m 0 oder 1,  
 $R^3$  H oder A,  
 $R^4$  H, F oder Cl,  
X ein- oder zweifach durch  $CH_2CH_2NH_2$ ,  $C(=NH)NH_2$ ,  $SO_2A''$   
oder  $SO_2NH_2$  substituiertes Phenyl,  
oder einen unsubstituierten Rest der Formel IIa oder IIb



IIa,

$(CH_2)_p-NH-SO_2-CH_3$  IIb,  
 $A''$  Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,  
n 1 oder 2,  
p 1 oder 2,  
Y O,  $NR^5$  oder eine unsubstituierte Alkylenkette  $(CH_2)_m$ ,  
m' 0, 1 oder 2

bedeuten,  
sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

26. Verbindungen gemäß Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe

N-(3-Amidino-benzyl)-N-isobutyl-N'-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-oxalamid,

N-(2'-tert-Butylsulfamoyl-biphenyl-4-yl)-N'-(3-amidino-benzyl)-N'-isobutyl-oxalamid,

N-(3-Amidino-benzyl)-N'-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-oxamid,

N-(3-Amidino-benzyl)-N-isobutyl-N'-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-oxalamid,

[Imino-(3-{[isobutyl-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylamino)oxalyl]-amino}-methyl)-phenyl)-methyl]-carbaminsäuremethylester,

N-(3-Amidino-benzyl)-N'-(4'-amidino-biphenyl-4-yl)-N-isobutyl-oxamid,

N-(4'-Aminomethyl-biphenyl-4-yl)-N'-(3-amidino-benzyl)-N'-isobutyloxamid,

3-{[Isobutyl-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylamino)oxalyl]-amino}-methyl]-benzoesäure,

N-(3-Amidino-phenyl)-N-isobutyl-N'-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-oxamid,

N-(3-Amidino-phenyl)-N-isobutyl-N'-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-oxamid,

N-(3-Hydrazinocarbonyl-benzyl)-N-isobutyl-N'-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-oxamid,

N-Benzyl-N-(3-amidino-benzyl)-N'-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-oxamid,

[Imino-(3-{[isobutyl-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylamino)oxalyl]-amino}-methyl)-phenyl)-methyl]-carbaminsäureethylester,

[Imino-(3-{[isobutyl-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylamino)oxalyl]-amino}-methyl)-phenyl)-methyl]-carbaminsäure-2,2,2-trichlor-ethylester,

[Imino-(3-{[isobutyl-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylamino)oxalyl]-amino}-methyl)-phenyl)-methyl]-carbaminsäureallylester,

[Imino-(3-{[isobutyl-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylamino)oxalyl]-amino}-methyl)-phenyl)-methyl]-carbaminsäureisopropylester,

[Imino-(3-{[isobutyl-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylamino)oxalyl]-amino}-methyl)-phenyl)-methyl]-carbaminsäurebutylester,

[Imino-(3-{[isobutyl-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylamino)oxalyl]-amino}-methyl)-phenyl)-methyl]-carbaminsäureisobutylester,

3-{[Isobutyl-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-ylamino)oxalyl]-amino}-methyl]-benzimidinsäure-ethylester,

N-[3-(N-Ethoxy-amidino)-benzyl]-N-isobutyl-N'-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-oxamid,

N-[3-(N-Methoxy-amidino)-benzyl]-N-isobutyl-N'-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-oxamid,

N-(3-Amidino-benzyl)-N'-(3-fluor-2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-N-isobutyl-oxamid,

N-(3-Aminomethyl-benzyl)-N'-(3-fluor-2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-N-isobutyl-oxamid,

N-[3-(N-Ethoxy-amidino)-benzyl]-N'-(3-fluor-2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-N-isobutyl-oxamid,

N-(3-Aminomethyl-benzyl)-N-isobutyl-N'-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-oxamid,

N-[3-(N-Hydroxyamidino)-benzyl]-N-isobutyl-N'-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-oxamid,

N-(3-Fluor-2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-N'-[3-(N-hydroxyamidino)-benzyl]-N'-isobutyl-oxamid,

N-[3-(N-Hydroxyamidino)-benzyl]-N-isobutyl-N'-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-oxamid,

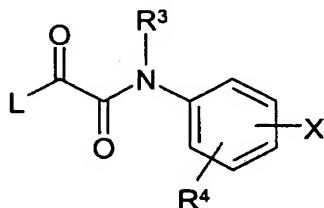
N-[4-(1,2-Diamino-ethyl)-phenyl]-N'-(3-fluor-2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-oxamid,



N-[4-(1,2-Diamino-ethyl)-phenyl]-N'-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-oxamid,  
 N-(3-Amidino-benzyl)-N'-[3-(methansulfonylamino-methyl)-phenyl]-N-(2,2,2-trifluorethyl)-oxamid,  
 N-(4-Chlor-benzyl)-N-isobutyl-N'-[3-(methansulfonylamino-methyl)-phenyl]-oxamid,  
 N-(4-Chlor-benzyl)-N'-[3-(methansulfonylamino-methyl)-phenyl]-N-(2,2,2-trifluorethyl)-oxamid,  
 N-(3-Amidino-benzyl)-N-isobutyl-N'-[3-(methansulfonylamino-methyl)-phenyl]-oxamid, 5  
 N-(3-Carbamoyl-benzyl)-N'-(3-fluor-2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-oxamid,  
 N-(3-Carbamoyl-benzyl)-N'-(3-fluor-2-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-N-isobutyl-oxamid,  
 N-(3-Carbamoyl-benzyl)-N-isobutyl-N'-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-oxamid,  
 N-(3-Aminomethyl-benzyl)-N-isobutyl-N'-[4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-oxamid,  
 N-(3-Amidino-benzyl)-N-isobutyl-N'-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-oxamid, 10  
 N-(3-Amidino-benzyl)-N-isobutyl-N'-[4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-oxamid,  
 N-(3-Aminomethyl-benzyl)-N-isobutyl-N'-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-oxamid,  
 N-(3-Aminomethyl-benzyl)-N-isobutyl-N'-[4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-oxamid,  
 N-(3-Amidino-benzyl)-N'-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-N-(2,2,2-trifluorethyl)-oxamid,  
 N-(3-Carbamoyl-benzyl)-N'-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-N-(2,2,2-trifluorethyl)-oxamid, 15  
 N-(3-Aminomethyl-benzyl)-N'-[4-(2-oxo-piperidin-1-yl)-phenyl]-N-(2,2,2-trifluorethyl)-oxamid,  
 N-(3-Aminomethyl-benzyl)-N'-[4-(2-oxo-azepan-1-yl)-phenyl]-N-(2,2,2-trifluorethyl)-oxamid,  
 N-(3-Amidino-benzyl)-N'-[4-(2-oxo-azepan-1-yl)-phenyl]-N-(2,2,2-trifluorethyl)-oxamid,  
 N-(3-Aminomethyl-benzyl)-N'-[4-(2-oxo-azepan-1-yl)-phenyl]-N-(2,2,2-trifluorethyl)-oxamid,  
 N-(3-Carbamoyl-benzyl)-N-isobutyl-N'-[4-(2-oxo-azepan-1-yl)-phenyl]-oxamid, 20  
 N-(3-Amidino-benzyl)-N-isobutyl-N'-[4-(2-oxo-azepan-1-yl)-phenyl]-oxamid,  
 N-(3-Aminomethyl-benzyl)-N-isobutyl-N'-[4-(2-oxo-azepan-1-yl)-phenyl]-oxamid,  
 N-(3-Amidino-benzyl)-N'-(2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-oxamid,  
 N-(3-Amidino-benzyl)-N'-(3-fluor-2'-methansulfonyl-biphenyl-4-yl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-oxamid,  
 N-(3-Amidino-benzyl)-N'-(2'-sulfamoyl-biphenyl-4-yl)-N-(2,2,2-trifluorethyl)-oxamid, 25  
 sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Solvate und Stereoisomeren.

27. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate, dadurch gekennzeichnet, daß man

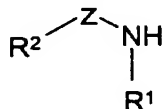
- a) sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt, indem man 30  
     i) eine Amidinogruppe aus ihrem Hydroxy-, Oxadiazol- oder Oxazolidinonderivat durch Hydrogenolyse oder Solvolyse freisetzt,  
     ii) eine konventionelle Aminoschutzgruppe durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel durch Wasserstoff ersetzt oder eine durch eine konventionelle Schutzgruppe geschützte Aminogruppe in Freiheit setzt, 35  
 oder  
 b) eine Cyangruppe in eine N-Hydroxyamidinogruppe umwandelt,  
 oder  
 c) eine Verbindung der Formel II 40



II

worin 50

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und  
 und R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit der Maßgabe, daß falls eine freie  
 Amino- und/oder Hydroxygruppe vorliegt, diese geschützt ist,  
 mit einer Verbindung der Formel III 55



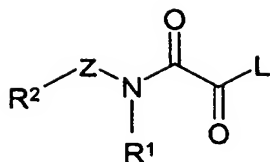
III

worin 60

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,  
 umgesetzt,  
 und anschließend gegebenenfalls eine Schutzgruppe abspaltet

oder 65

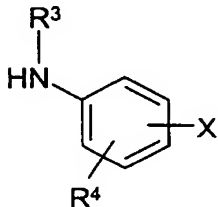
- d) eine Verbindung der Formel IV



IV

worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und  
 und R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit der Maßgabe, daß falls eine freie Amino-  
 und/oder Hydroxygruppe vorliegt, diese geschützt ist,  
 mit einer Verbindung der Formel V



V

worin

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,  
 umsetzt,  
 und anschließend gegebenenfalls eine Schutzgruppe abspaltet  
 und/oder

e) eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

28. Verbindungen der Formel I gemäß der Ansprüche 1 bis 26 sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel.

29. Arzneimittel nach Anspruch 28 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa.

30. Arzneimittel nach Anspruch 28 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors VIIa.

31. Arzneimittel nach Anspruch 28, 29 oder 30 zur Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen.

32. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens ein Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 28 bis 31 sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls andere Wirkstoffe.

33. Verwendung von Verbindungen gemäß der Ansprüche 1 bis 26 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen.